

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Altersabhängiger Einfluss des SYNTAX-Scores
auf die langfristige Mortalität nach PCI**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Julia Mai

aus
Wien

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Julinda Mehilli
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Peter Lamm Prof. Dr. Bernhard Heindl
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Madeleine Orban
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.01.2021

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie und Definition der Koronaren Herzkrankheit	1
1.2	Demographischer Wandel.....	2
1.3	Behandlung der KHK.....	2
1.4	KHK bei älteren Patienten	4
1.4.1	Komorbiditäten	4
1.4.2	Läsionscharakteristika.....	4
1.5	PCI bei älteren Patienten	4
1.5.1	Outcome nach PCI	5
1.6	Risikostratifizierung der KHK	5
1.7	SYNTAX-Score	7
1.7.1	Parameter des SYNTAX-Scores.....	7
1.8	Prädiktiver Wert des SYNTAX-Scores.....	11
1.9	Prädiktiver Wert des SYNTAX-Scores bei älteren Patienten	11
2	Fragestellung und Zielsetzung	12
3	Methodik	13
3.1	Berechnung des SYNTAX-Scores	13
3.1.1	Dominanz	15
3.1.2	Totaler Verschluss.....	15
3.1.3	Trifurkation.....	15
3.1.4	Bifurkation.....	15
3.1.5	Aorto-ostial	16
3.1.6	Schwere Tortuosität	17
3.1.7	Länge > 20 mm	17
3.1.8	Schwere Kalzifikation	17
3.1.9	Thrombus	18
3.1.10	Diffuse Veränderung	18
3.2	Studiendesign.....	19
3.2.1	Einschlusskriterien	19
3.2.2	Ausschlusskriterien	19
3.2.3	Endpunkte	19
3.3	Follow-Up	19
3.4	Definition der Parameter	23
3.4.1	Grundcharakteristika	23
3.4.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	23

3.4.3	Komorbiditäten	23
3.4.4	Koronare Herzkrankheit	23
3.4.5	Laborparameter	25
3.5	Statistik	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Studienpopulation.....	27
4.2	SYNTAX-Score	27
4.3	Klinische und angiographische Charakteristika.....	28
4.4	Mortalität nach einem Jahr.....	30
4.5	Mortalität nach zwei Jahren	31
4.6	Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität	33
4.7	Prädiktoren der 2-Jahres-Mortalität	34
5	Diskussion.....	36
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	36
5.2	Studienpopulation.....	37
5.3	SYNTAX-Score als Prädiktor der Mortalität.....	38
5.3.1	Patienten < 75 Jahre	38
5.3.2	Patienten ≥ 75 Jahre	39
5.4	Weitere Prädiktoren der Mortalität	40
5.5	Risikoscores mit Beurteilung von Komorbiditäten	41
5.5.1	SYNTAX-Score II	41
5.6	Weitere Risikoscores.....	42
5.6.1	NCDR CathPCI Modell.....	42
5.6.2	ASCERT Score	42
5.7	Schlussfolgerung und Ausblick	43
5.8	Limitationen der Arbeit	44
6	Zusammenfassung.....	45
7	Abkürzungsverzeichnis	46
8	Abbildungsverzeichnis	48
9	Tabellenverzeichnis	49
10	Literaturverzeichnis	50
11	Danksagung	56
12	Lebenslauf.....	57

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Definition der Koronaren Herzkrankheit

In Deutschland stellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, darunter vor allem die Koronare Herzkrankheit (KHK), bei Erwachsenen die häufigste Todesursache dar. Herz-Kreislauf-Erkrankungen machten im Jahr 2016 etwas über die Hälfte (52.9%) der zehn häufigsten Todesursachen aus. Insgesamt starben 72.062 Personen an stabiler KHK; an zweiter Stelle stand der akute Myokardinfarkt (48.669 verstorbene Personen). [1]

Die KHK ist durch atherosklerotisch bedingte Verengungen der Koronararterien charakterisiert, die zu einer Minderversorgung des Myokards mit Sauerstoff führen. Leitsymptome sind die Angina pectoris (AP) und Belastungsdyspnoe. Im Falle einer Plaqueruptur entsteht ein akuter Myokardinfarkt. [1]

Begünstigt wird die KHK durch Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus. Zudem stellt das Alter einen nicht beeinflussbaren Risikofaktor dar: Mit steigendem Alter nimmt sowohl die Morbidität als auch die Mortalität der KHK deutlich zu (s. Abbildung 1 und Abbildung 2). [1]

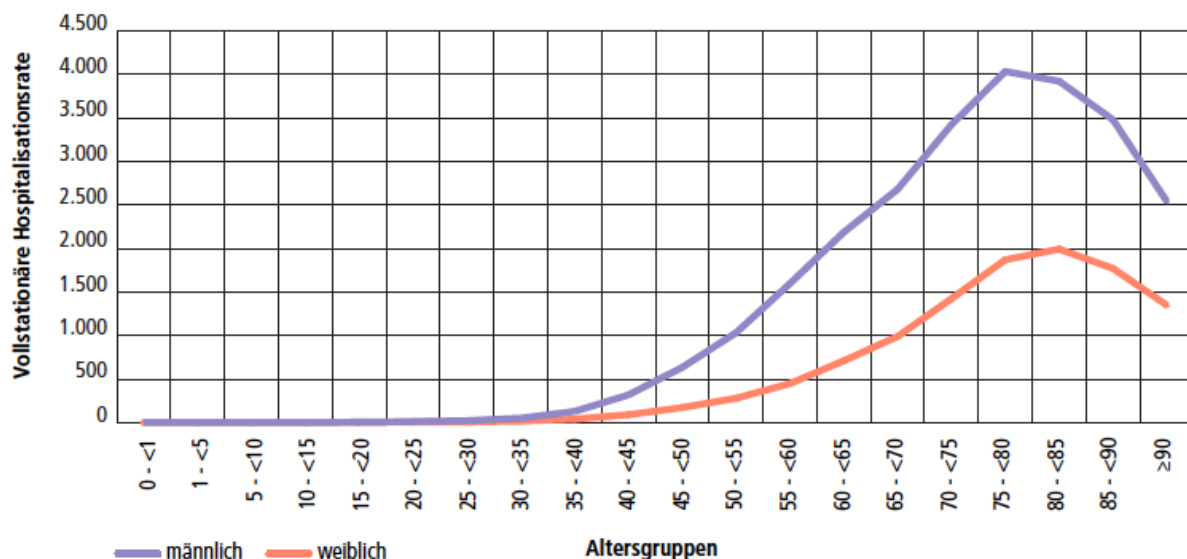


Abbildung 1: Morbidität der KHK nach Geschlecht und Altersgruppen in Deutschland 2017 [1]

(aus Deutscher Herzbericht 2018, Deutsche Herzstiftung e.V., S. 61)

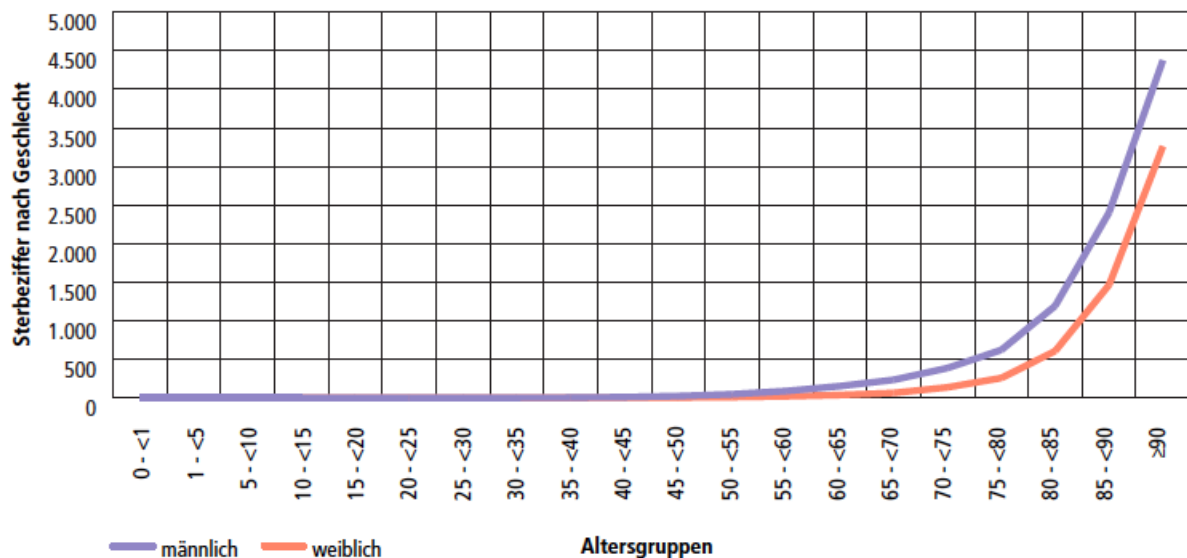


Abbildung 2: Mortalität der KHK nach Geschlecht und Altersgruppen in Deutschland 2016 [1]

(aus Deutscher Herzbericht 2018, Deutsche Herzstiftung e.V., S. 65)

1.2 Demographischer Wandel

In Deutschland bedingt die höhere Lebenserwartung bei niedriger Geburtenrate aktuell einen demographischen Wandel, bei dem der Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung stark zunimmt. Laut dem Statistischen Bundesamt für Deutschland steigt die Anzahl der Menschen mit einem Alter über 80 Jahre von 4,4 Millionen im Jahr 2013 auf 6,0 Millionen im Jahr 2020 an. Dies entspricht einem Anstieg um 48%. [2] Eine steigende Prävalenz alterstypischer Erkrankungen, und somit auch der KHK, ist demnach zu erwarten.

Bei älteren Patienten stellen Krankheiten des Kreislaufsystems, insbesondere auch die KHK, die häufigste Ursache bei Krankenhausaufenthalten dar. [3] Im Jahr 2017 erreichte die stationäre Hospitalisationsrate aufgrund von KHK bei Männern in der Altersgruppe der 75- bis < 80-Jährigen und bei Frauen in der Altersgruppe der 80- bis < 85-Jährigen den höchsten Wert (s. Abbildung 1). [1]

1.3 Behandlung der KHK

Zur myokardialen Revaskularisation stehen hauptsächlich zwei Strategien zur Verfügung: Bei der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTCA) können signifikante Stenosen mittels Ballondilatation und ggf. Stentimplantation revaskularisiert werden. Sie stellt das weniger invasive Verfahren dar. Als

Komplikationen sind vor allem die Restenose und In-Stent-Thrombose zu nennen, die eine erneute Intervention notwendig machen.

Bei einem aortokoronaren Bypass wird die Koronararterie distal der Stenose mit einem autologen Gefäß anastomosiert. Es handelt sich um eine aufwendige Operation, bei der meist der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine notwendig ist. Je nach Allgemeinzustand sind nicht alle Patienten für eine Bypass-Operation geeignet, jedoch wird häufiger eine komplette Revaskularisation erreicht. [4]

Die häufigste Form der invasiven Therapie der relevanten KHK besteht aus der perkutanen Intervention (PCI). Im Jahr 2017 betrug das Verhältnis der Eingriffe von PCI zu Bypasschirurgie bei KHK in Deutschland 10,43 zu 1, insbesondere bedingt durch das erhöhte OP-Risiko bei älteren Patienten. Die meisten PCIs wurden dabei in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen durchgeführt (s. Abbildung 3). [1]

Aufgrund häufiger Komorbiditäten stellt dieses Patientenkollektiv jedoch auch eine Risikogruppe für PCI dar und wurde häufig aus PCI-Studien ausgeschlossen. Studien zur Verbesserung der Therapie von KHK in dem Kollektiv älterer Patienten sind daher dringend notwendig.

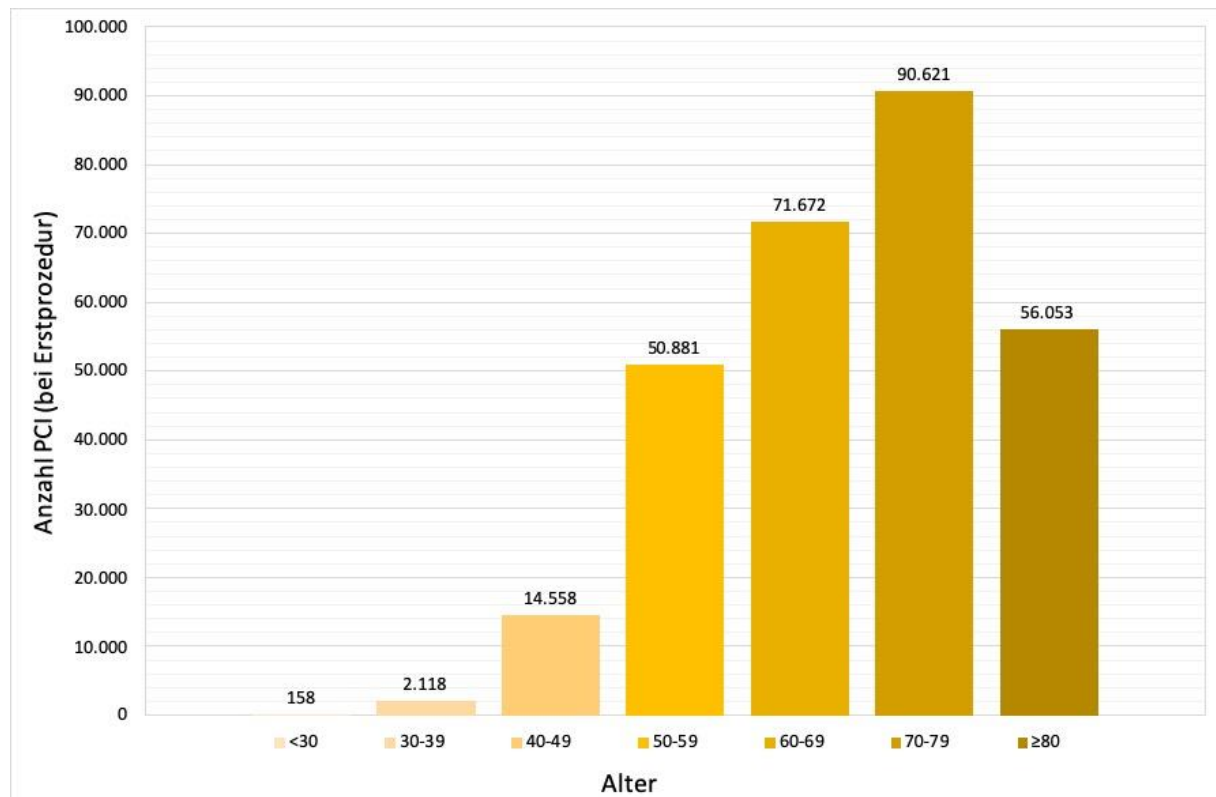


Abbildung 3: Zahl der stationären PCI nach Altersgruppen in Deutschland 2017 [1]

1.4 KHK bei älteren Patienten

1.4.1 Komorbiditäten

Verglichen zu jüngeren Patienten weisen ältere Patienten meist eine ausgeprägte Multimorbidität auf. [5-8]

Eine große Studie mit 31.758 Patienten untersuchte die Entwicklung der PCI bei Patienten über 75 Jahre verglichen zu Patienten unter 75 Jahre im Zeitraum von 2000 bis 2007. Im Vergleich zu jüngeren Patienten litten die Patienten über 75 Jahre zusätzlich zur KHK statistisch häufiger auch an einer arteriellen Hypertonie (55,8% vs. 45,9%, $p < 0.001$), Herzinsuffizienz (52,6% vs. 42,5%, $p < 0.001$), extrakardialer Gefäßerkrankung (16% vs. 9,4%, $p < 0.001$), wie beispielsweise periphere arterielle Verschlusskrankheit, sowie Niereninsuffizienz (3% vs. 1,3%, $p < 0.001$). 38,5% der Patienten des älteren Patientenkollektivs und 34,1% ($p < 0.001$) der jüngeren Patienten erlitten bereits einen Myokardinfarkt in ihrer medizinischen Vorgeschichte und 16,6% der Patienten über 75 Jahre hatten bereits einen koronaren Bypass erhalten, verglichen zu 10,7% ($p < 0.001$) der Patienten unter 75 Jahre. [5]

1.4.2 Läsionscharakteristika

Mit steigendem Alter weisen die Patienten komplexere koronare Läsionen auf als jüngere Patienten. In der Koronarangiographie wird meist eine höhere Prävalenz an kalzifizierten Läsionen, schwerer Gefäßschlängelung, ostialen Läsionen, Mehrgefäß-Erkrankung und Hauptstammstenosen gefunden.

Dies führt dazu, dass bei älteren Patienten häufiger aufwendige Interventionen zur Revaskularisation notwendig sind, die ein erhöhtes postprozedurales Risiko aufweisen. [9]

1.5 PCI bei älteren Patienten

Aufgrund der häufigen Komorbiditäten und komplexen Läsionen mit erhöhtem periprozeduralem Risiko ist der Nutzen einer invasiven Therapie bei älteren Patienten meist schwer einzuschätzen.

In der TIME (Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease) Studie aus dem Jahr 2001, einer randomisierten prospektiven multizentrischen Studie, konnte gezeigt werden, dass Patienten ≥ 75 Jahre mit chronischer Angina pectoris einen größeren Nutzen durch die invasive

Revaskularisation mittels Bypass oder PCI hatten als durch eine optimale medikamentöse Therapie. Die Patienten, welche invasiv behandelt wurden, erlebten eine signifikante Verbesserung der Angina pectoris und der Lebensqualität nach der Intervention. Die Rate an MACE (Major Adverse Cardiac Events) war nach 6 Monaten ebenfalls signifikant niedriger nach der invasiven Revaskularisation (19%) als nach optimaler medikamentöser Therapie (49%, $p < 0.0001$). [10]

1.5.1 Outcome nach PCI

Studien zeigen, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten ein schlechteres Outcome und eine höhere Komplikationsrate nach PCI haben. [5-7]

Die Gesamtmortalität nach PCI während des Klinikaufenthalts nahm mit steigendem Alter zu (0,7% bei Patienten unter 70 Jahre bis zu 5,4% bei Patienten mit 90 Jahren oder älter). [7] Die 30-Tages-Mortalität war bei Patienten über 75 Jahre 1,7% verglichen zu 0,6% ($p < 0.001$) bei jüngeren Patienten. [5] Insgesamt hat sich das Outcome der älteren Patienten jedoch verbessert. Dies ist am ehesten auf die technische Weiterentwicklung, die zunehmende Erfahrung der Operateure und die zusätzliche medikamentöse Therapie zurückzuführen. [6]

Während des Klinikaufenthalts waren Patienten mit steigendem Alter mit einer größeren Anzahl an postinterventionellen Komplikationen wie beispielsweise kontrastmittelinduzierte Nephropathie, Transfusion, Apoplex/TIA (Transitorische ischämische Attacke) und anderen vaskulären Komplikationen assoziiert. [7] Nach 30 Tagen erlitten ältere Patienten zu einem größeren Anteil einen akuten Myokardinfarkt. [5]

Das Outcome bei der Gruppe der älteren Patienten war abhängig von den zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren und Komorbiditäten. In der multivariablen Analyse waren das Alter > 85 Jahre, kardiogener Schock, akuter Myokardinfarkt, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $< 35\%$, Niereninsuffizienz und erste PCI unabhängige Prädiktoren der Mortalität. [6]

1.6 Risikostratifizierung der KHK

Zur Entscheidung der Revaskularisationsstrategie – PCI oder Bypass – werden verschiedene Parameter herangezogen. Wichtige Kriterien zur Entscheidungsfindung sind laut Leitlinien das vorhergesagte operative Risiko, die anatomische Komplexität der KHK und die erwartete Vollständigkeit der Revaskularisation. Vor allem der

SYNTAX (Synergy between Taxus and Cardiac Surgery)-Score ist bezüglich der Entscheidungsfindung und Risikostratifizierung der KHK besonders gut untersucht und wird in den neuesten Leitlinien empfohlen. [11]

Aktuell erfolgt die Entscheidung zu PCI oder Bypass anhand der Anzahl der betroffenen Gefäße und deren Lokalisation in Zusammenschau mit vorhandenen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder reduzierter Ejektionsfraktion. Jedoch kann beispielsweise eine 3-Gefäß-KHK je nach Ausprägung und Lokalisation der einzelnen Läsionen sowohl mittels PCI als auch Bypass therapiert werden.

Vorherige Studien zum Vergleich von PCI und Bypass zur Revaskularisation wiesen jedoch eine große Heterogenität bezüglich der Ausprägung der KHK auf, was den Vergleich der Studien erschwerte.

Es konnte gezeigt werden, dass die Morphologie der koronaren Stenosen einen Einfluss auf das Outcome nach Intervention hatte. [12-14] Das Klassifikationssystem der American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) zur Einteilung von koronaren Läsionen beruht auf Parametern wie Länge, Exzentrizität, Winkel, Kalzifikation, betroffene Seitäste, Thrombus und Schweregrad der Stenose. Die Läsionen werden in Typ A (hoher Erfolg und geringes Risiko), Typ B (mittlerer Erfolg und mittleres Risiko) und Typ C (geringer Erfolg und hohes Risiko) eingeteilt. [15] Komplexere Läsionen vom Typ C waren mit einem schlechteren kurz- und langfristigen Outcome assoziiert, da sie verglichen zu einfachen Läsionen eine höhere Restenose-Rate nach Intervention aufwiesen. [12] Es konnte auch gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Läsionen vom Typ C zu einer höheren Mortalität, häufigeren Mykardinfarkten und erneuter Revaskularisation nach 30 Tagen kam. [13] Komplexe Läsionen, die einen Thrombus, Kalzifikation, Bifurkation, ostiale Lokalisation oder chronischen Verschluss aufwiesen, führten zu einer geringeren Erfolgsrate nach Intervention sowie zu Komplikationen wie Tod oder Myokardinfarkt während des Klinikaufenthalts. [14]

Andere bisherige Klassifikationssysteme sind beispielsweise der Leaman-Score zur Gewichtung der Segmente und die Medina-Klassifikation zur Einteilung von Bifurkationsstenosen. [16]

1.7 SYNTAX-Score

Der SYNTAX-Score wurde in der SYNTAX-Studie validiert, einer randomisierten klinischen Studie, welche bei Patienten mit komplexer KHK die zwei Revaskularisationsoptionen aortokoronarer Bypass und PCI mit DES (Drug Eluting Stent)-Implantation miteinander verglich. Es wurden 1.800 Patienten mit unbehandelter 3-Gefäß-KHK und/oder Hauptstammstenose in die Studie aufgenommen und entweder mittels PCI oder Bypass behandelt. Obwohl es keine Altersgrenze für den Einschluss in die Studie gab, betrug das mittlere Alter der untersuchten Patienten nur 65 Jahre. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität, Insult, Myokardinfarkt und erneuter Revaskularisation (MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Event)). [17]

Um die beiden Patientengruppen – PCI und Bypass – in der SYNTAX-Studie hinsichtlich der Komplexität der KHK sinnvoll miteinander vergleichen zu können, wurde der SYNTAX-Score entwickelt. Er beinhaltet zusätzlich zur Anzahl der signifikanten Stenosen und deren Lokalisation die individuelle Morphologie jeder einzelnen Läsion. Der SYNTAX-Score wurde aus unterschiedlichen bereits existierenden Klassifikationen zusammengestellt, um ein einheitliches System zu finden; darunter unter anderem das ACC/AHA-Klassifikationssystem zur Einteilung von Läsionen. [16]

Die Berechnung des SYNTAX-Scores erfolgt anhand der Parameter in Tabelle 1. [16]

1.7.1 Parameter des SYNTAX-Scores

1.7.1.1 Dominanz

Die vorhandenen Stenosen werden je nachdem, ob ein Rechtsversorgungs-, Linksversorgungs- oder Normalversorgungstyp vorliegt, unterschiedlich bewertet. Am häufigsten liegt ein Normalversorgungstyp vor. Jedes Segment erhält je nach Versorgungstyp einen Gewichtungsfaktor, der in die Berechnung des SYNTAX-Scores miteingeht (s. Tabelle 1). [16]

Ein Linksversorgungstyp ist mit einer höheren 2-Jahres-Mortalität nach PCI assoziiert als ein Rechtsversorgungs- oder Normalversorgungstyp (2.58% vs. 1.23%, $p = 0.024$). Der Versorgungstyp war ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität in der multivariablen Analyse. [18]

1.7.1.2 Chronisch totaler Verschluss

Die Prävalenz von chronisch verschlossenen Läsionen reicht von 15% bis 30%. [19]

Bei der Behandlung von Läsionen mit chronischem totalem Verschluss (CTO) handelt es sich um komplexe Interventionen. Hierdurch erhöht sich das Risiko für Komplikationen, die sich auf das Überleben auswirken:

Eine Meta-Analyse von 65 Studien zu Komplikationen bei der Intervention von CTO ergab eine Mortalität von 0.2%, Myokardinfarkt von 2.5%, Koronarperforation von 2.9%, Perikardtamponade von 0.3% und Kontrastmittel-induzierte Nephropathie von 3.8%. [19]

Zudem tritt eine Restenose in bis zu 20% der Fälle nach Intervention auf. [20] Verglichen zu nicht-CTO Läsionen ist bei CTO Läsionen in Bezug auf das langfristige Outcome signifikant häufiger eine Reintervention notwendig (20.7% vs. 14.8%, $p < 0.001$). [21] Bei der Intervention von In-Stent Restenosen ist die Rate an MACE nach einem Jahr signifikant höher als bei de novo Läsionen (17% vs. 10%, $p < 0.001$). [22]

1.7.1.3 Trifurkation

Da sich Trifurkations-Läsionen meist am Hauptstamm befinden, ziehen sie komplexe Interventionen und Techniken mit sich. Sie stellen ein erhöhtes Risiko für postprozedurale Komplikationen und kardiale Ereignisse dar. [23] Dies erklärt sich vor allem durch das häufigere Auftreten von Restenosen und Reinterventionen der Zielläsion. [23, 24]

1.7.1.4 Bifurkation

Ungefähr 15-20% aller Koronarinterventionen betreffen Bifurkationsstenosen. [25]

Verglichen zu ostialen oder medialen Läsionen, kommt es bei Bifurkationsläsionen nach Intervention häufiger zu kardialen Ereignissen. Der Anteil der Patienten mit einem eventfreien Überleben nach PCI betrug in der Gruppe ohne Bifurkationsstenose (mit ostialer oder medialer Läsion) 80% und in der Gruppe mit Bifurkationsstenose 72% ($p = 0.03$). Bifurkationsstenosen stellten einen unabhängigen Prädiktor von MACE dar. [26]

Ein weiterer Aspekt, der bei Bifurkationsstenosen laut SYNTAX-Protokoll beachtet werden soll, ist der Winkel zwischen dem distalen Hauptast und dem Nebenast. Dieser

Punkt wurde mit aufgenommen, da es bei einem kleinen Winkel schwieriger ist, das Ostium des Nebenastes mit einem Stent zu erreichen, falls eine Intervention notwendig sein sollte. [16]

1.7.1.5 Aorto-ostial

Aorto-ostiale Läsionen haben große klinische Bedeutung, weil sie die Versorgung eines Großteils des Myokards beeinträchtigen und zu einer erheblichen myokardialen Ischämie führen können. Sie weisen eine erhöhte Sterblichkeit und Restenose-Risiko auf: Nach knapp drei Jahren zeigten aorto-ostiale Läsionen ein kardiovaskulär eventfreies Überleben von 77% verglichen zu 88% bei nicht-ostialen Läsionen ($p = 0.021$). Die Rate an Re-Interventionen der Zielläsion war bei ostialen Läsionen mit 15% vs. 4.9% bei nicht-ostialen Läsionen signifikant höher ($p = 0.001$). [27]

Sie stellen im Vergleich zu nicht-ostialen Läsionen eine interventionelle Herausforderung dar: Im Falle eines kalzifizierten Ostiums kann die vollständige Ausbreitung des Stents verhindert werden (sog. „geographic miss“), was ein Risiko für Restenosen oder Stent-Thrombosen darstellt. [28] Außerdem kann es durch die anatomische Nähe zur Aorta durch eine Beschädigung des Ostiums durch den Führungskatheter oder der Ballon-Inflation zu einer Dissektion der Aorta beziehungsweise der Aortenwurzel kommen [28], was einen gefäßchirurgischen Notfall darstellt und mit einer hohen Mortalität verbunden ist. 40% der Patienten mit einer Aortendissektion sterben sofort, danach beträgt die Mortalität 1% pro Stunde. Während oder kurz nach der chirurgischen Intervention beträgt die Mortalität 5% - 20%. [29]

1.7.1.6 Schwere Tortuosität

Da eine schwere Tortuosität („Gefäßschlängelung“) eine Stentimplantation erschweren kann, wird dies ebenfalls in die Berechnung des SYNTAX-Scores mit einbezogen. Dieser Aspekt ist bezüglich des Outcomes bisher nur wenig untersucht. Eine Studie untersuchte den Einfluss von proximaler Gefäßschlängelung bei Patienten mit CTO. Diese kam bei 35.7% der Zielläsionen vor und war assoziiert mit niedrigeren angiographischen (84.1% vs. 91.3%, $p < 0.001$), definiert als verbleibende Stenose $< 30\%$, und prozeduralen Erfolgsraten (82.3% vs. 89.9%, $p < 0.001$), definiert als angiographischer Erfolg ohne Auftreten von MACE während des Klinikaufenthalts. Die Raten an MACE waren in beiden Gruppen vergleichbar (3.0% vs. 2.5%, $p = 0.59$). [30]

1.7.1.7 Länge > 20mm

Bei langen Läsionen muss meist mehr als ein Stent eingesetzt werden, um den betroffenen Bereich ausreichend revaskularisieren zu können. Sowohl ein längerer Bereich, der mit Stents interveniert werden muss, als auch eine größere Anzahl an verwendeten Stents erhöhen das Risiko für Restenosen und damit verbundenen Reinterventionen. [31]

1.7.1.8 Schwere Kalzifikation

Liegt eine schwere koronare Kalzifikation vor, deutet dies auf eine fortgeschrittene atherosklerotische Veränderung der Gefäße hin. In einer Studie mit über 6.000 Patienten konnte gezeigt werden, dass kalzifizierte Läsionen eine schlechtere Prognose und ein schlechteres Outcome für die Patienten bedeuten [32]: Verglichen zu den Patienten ohne kalzifizierte Läsionen, erfuhren sie seltener eine komplette Revaskularisation (48% vs. 55.6%, $p < 0.001$) und hatten eine statistisch signifikant höhere Mortalität, sowohl nach einem (5.4% vs. 1.9%, $p < 0.001$) als auch nach 3 Jahren Follow-Up (10.8% vs. 4.4%, $p < 0.001$). Schwer kalzifizierte Läsionen waren in der multivariablen Analyse ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität. Die betroffenen Patienten waren insgesamt älter und litten häufiger unter Hypertonie und Hypercholesterinämie.

1.7.1.9 Thrombus

Ein intrakoronarer Thrombus stellt eine pathophysiologische Ursache des akuten Myokardinfarktes dar. Ein Thrombus gilt als Risikofaktor für Komplikationen wie distale Embolisation thrombotischen Materials und Stent-Thrombose bei PCI. Dadurch kommt es zu einer geringeren prozeduralen Erfolgsrate und erhöhter Mortalität. [33, 34]

1.7.1.10 Diffuse Veränderung

Eine diffuse Veränderung betrifft Gefäße, die eine lange signifikante Stenose, mehrere signifikante Stenosen im gleichen Gefäß oder eine signifikante Verengung des gesamten Gefäßes aufweisen. [35] Dadurch müssen meist mehrere Stents eingesetzt werden, was zu einer höheren Rate an Restenosen und MACE führt. [36]

1.8 Prädiktiver Wert des SYNTAX-Scores

Der prädiktive Wert des SYNTAX-Scores bezüglich der Mortalität nach PCI wurde in großen Studien geprüft. Es konnte gezeigt werden, dass der SYNTAX-Score nicht nur bei Patienten mit stabiler KHK sondern auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) ein unabhängiger Prädiktor der langfristigen Mortalität ist. In diesen Studien konnte ebenfalls eine Risikostratifikation anhand der Tertile des SYNTAX-Scores für beide Indikationen erreicht werden. [37-42]

Die prognostische Aussage des SYNTAX-Scores bezog sich sowohl auf die Mortalität nach 1 Jahr [37, 38, 40, 42] als auch im Langzeit-Verlauf nach 5 Jahren [39].

Die aktuellen ESC (European Society of Cardiology)-Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation empfehlen den SYNTAX-Score zur Entscheidungsfindung bezüglich der geeigneten Revaskularisation bei stabiler KHK mit Hauptstammstenose und/oder Mehrgefäßerkrankung (Klasse Ib). Bei KHK-Patienten mit Hauptstammstenose ist die PCI bei niedrigem SYNTAX-Score (0 – 22) eine gleichwertige Alternative zur Bypass-Operation (Klasse Ia). Bei mittlerem SYNTAX-Score (23 – 32) ist die PCI eine Klasse IIa-Empfehlung und bei hohem SYNTAX-Score (≥ 32) wird eine Bypass-Operation empfohlen (Empfehlungsgrad Ia). Bei Patienten mit 3-Gefäß-KHK ohne Diabetes mellitus sollte nur bei niedrigen Werten (0 – 22) eine PCI erfolgen (Empfehlungsgrad Ia). Bei Patienten mit 3-Gefäß-KHK und mit Diabetes mellitus wird hingegen eine Bypass-Operation empfohlen (Empfehlungsgrad Ia). [11]

1.9 Prädiktiver Wert des SYNTAX-Scores bei älteren Patienten

Patienten ≥ 75 Jahre wurden häufig aus klinischen Studien ausgeschlossen. Bisher gibt es nur wenige Studien, die den prädiktiven Wert des SYNTAX-Scores bezüglich der Mortalität nach PCI bei älteren Patienten untersucht haben. Es konnte gezeigt werden, dass der SYNTAX-Score bei Patienten ≥ 75 Jahre mit einer höheren Mortalität nach 30 Tagen assoziiert ist und ein Prädiktor von MACE nach einem Jahr in der univariablen Analyse ist. [43-45] Bei einer Studie mit Patienten ≥ 80 Jahre war der SYNTAX-Score in der multivariablen Analyse kein unabhängiger Prädiktor der Mortalität nach einem Jahr. [46]

Durch die fehlenden Daten ist unklar, inwiefern der SYNTAX-Score auch bei älteren Patienten zur Risikostratifizierung nach PCI eingesetzt werden kann.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die KHK stellt in Deutschland eine der häufigsten Todesursachen dar. Aktuelle Zahlen zeigen, dass immer mehr Patienten auch in höherem Alter eine Revaskularisation durch PCI benötigen. Mit zunehmendem Alter steigt jedoch sowohl die Morbidität als auch die Mortalität der KHK an.

Aufgrund der Tatsache, dass ältere Patienten häufig aus klinischen Studien ausgeschlossen werden oder unterrepräsentiert sind, herrscht Ungewissheit bezüglich der Risikostratifizierung von älteren Patienten und wodurch das postinterventionelle Outcome in dieser speziellen Patientenpopulation beeinflusst werden kann.

Zur Entscheidungsfindung der geeigneten Revaskularisationsstrategie – PCI oder Bypass – werden verschiedene Parameter herangezogen. Insbesondere der SYNTAX-Score ist ein gut untersuchter Score zur Risikostratifizierung von Patienten mit komplexer KHK, die eine PCI erhalten. Sein prädiktiver Wert wurde in vielen großen Studien validiert und es konnte gezeigt werden, dass er ein Prädiktor der Mortalität nach PCI ist. Bei den meisten dieser Studien liegt jedoch das mittlere Alter der untersuchten Patienten bei ca. 65 Jahren.

Der prädiktive Wert des SYNTAX-Scores und der Nutzen zur Risikostratifizierung bei älteren Patienten sind bisher kaum untersucht. Bisherige Studien sind durch eine kleine Patientenzahl und die Analyse des kurzfristigen Outcomes nach PCI charakterisiert.

Das Ziel unserer Arbeit war es zu untersuchen, ob der SYNTAX-Score in der Kohorte von ≥ 75 -jährigen Patienten prädiktiv bezüglich der Mortalität nach 1 und 2 Jahren ist, ob dieser prädiktive Wert vom Alter beeinflusst wird und ob eine Risikostratifizierung anhand der Tertile des SYNTAX-Scores in dieser Patientenkohorte möglich ist.

3 Methodik

3.1 Berechnung des SYNTAX-Scores

Es werden bei der Berechnung des SYNTAX-Scores alle Läsionen gewertet, die eine Stenose von mindestens 50% des Gefäßdurchmessers in einem Gefäß mit einem Durchmesser von mindestens 1,5 mm aufweisen. Die Koronararterien und ihre Nebenäste werden in Segmente aufgeteilt (s. Abbildung 4), wobei eine Läsion auch mehrere Segmente betreffen kann. [47] Die Segment-Einteilung geht auf die AHA-Klassifikation zurück. [48]

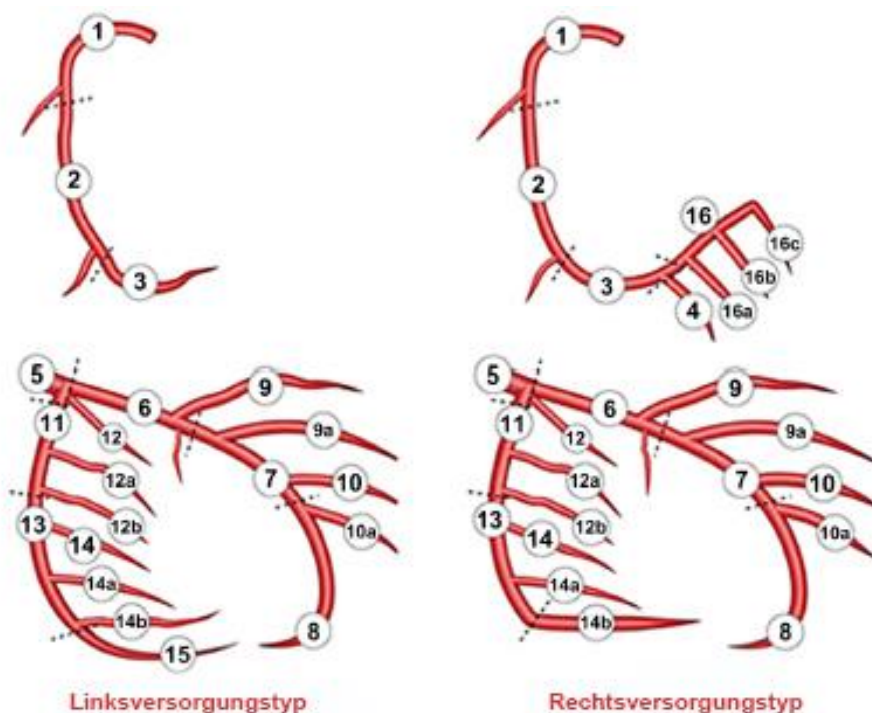


Abbildung 4: Koronararteriensegmente nach der AHA-Klassifikation [49]

(aus „Prediction of Coronary Risk by SYNTAX and Derived Scores“, Yadav et al.)

Läsionen, die einen Abstand über 3 Gefäßdurchmesser von einander aufweisen, werden als eigenständige Läsionen gewertet. [47]

Jede Läsion wird anhand definierter Kriterien beurteilt (s. Tabelle 1). Die Punktzahl wird unter dem Rechner <http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm> [50] berechnet. Die Summe aller Läsionen ergibt den finalen SYNTAX-Score.

Lumeneinengung <ul style="list-style-type: none"> - totaler Verschluss - signifikante Stenose (50-99%) 	Gewichtungsfaktor des Segments x5 Gewichtungsfaktor des Segments x2
Totaler Verschluss <ul style="list-style-type: none"> - Dauer > 3 Monate oder unbekannt - abgerundeter Stumpf - Brückenkollateralen - erstes sichtbares Segment nach dem Verschluss - Nebenast zu Beginn der Okklusion <ul style="list-style-type: none"> o Ja, < 1,5 mm o Ja, ≥ 1,5 mm o Ja, sowohl < als auch ≥ 1,5 mm 	+1 +1 +1 +1 pro nicht sichtbarem Segment +1 +0 +1
Trifurkation <ul style="list-style-type: none"> - 1 betroffenes Segment - 2 betroffene Segmente - 3 betroffene Segmente - 4 betroffene Segmente 	+3 +4 +5 +6
Bifurkation <ul style="list-style-type: none"> - Medina Klassifikation: <ul style="list-style-type: none"> • Typ A (1,0,0), B (0,1,0), C (1,1,0) • Typ D (1,1,1), E (0,0,1), F (1,0,1), G (0,1,1) - Winkel zwischen Hauptgefäß und Nebenast < 70° 	+1 +2 +1
Aorto-ostiale Stenose	+1
Schwere Tortuosität	+2
Länge > 20 mm	+1
Schwere Kalzifizierung	+2
Thrombus	+1
Diffuse Veränderung	+1 pro Segment

Tabelle 1: Parameter zur Berechnung des SYNTAX-Scores und Gewichtung [16]

Medina-Klassifikation (proximaler Hauptast, distaler Hauptast, Nebenast; 0 = nicht betroffen, 1 = betroffen)

3.1.1 Dominanz

Zunächst wird beurteilt, ob ein Rechtsversorgungs- oder ein Linksversorgungstyp vorliegt. Entspringt der Ramus interventricularis posterior aus einem Ast der rechten Koronararterie und wird dadurch das Kammerseptum hauptsächlich von der rechten Koronararterie versorgt, spricht man von einem Rechtsversorgungstyp. Bei einem Linksversorgungstyp gibt die linke Koronararterie den Ramus interventricularis posterior ab und versorgt somit das gesamte Kammerseptum.

Bei den meisten Menschen liegt ein ausgeglichener Versorgungstyp vor, bei dem das Kammerseptum sowohl von der linken als auch von der rechten Koronararterie versorgt wird. In diesem Fall soll laut dem Protokoll ein Rechtsversorgungstyp ausgewählt werden. [47]

3.1.2 Totaler Verschluss

Ein totaler Verschluss besteht, wenn kein antegrader Kontrastmittelfluss distal des Verschlusses sichtbar ist. Segmente distal der Stenose können über sogenanntes „Bridging“, ipsilaterale oder kontralaterale Kollateralen durchblutet werden. Als weitere Punkte gehen das Vorhandensein des Verschlusses über oder unter 3 Monate, das Vorliegen von Nebenästen und deren Durchmesser ($<$ oder $\geq 1,5$ mm), abgerundeter Stumpf, sowie die Anwesenheit von Kollateralen ein. Die Länge des Verschlusses wird dabei gemessen, indem man das erste durch antegraden oder retrograden Kontrastmittelfluss sichtbare Segment distal des Verschlusses angibt. [47]

3.1.3 Trifurkation

Eine Trifurkation wurde laut SYNTAX-Protokoll definiert, wenn sich ein Ast in 3 Äste von mindestens 1,5 mm Gefäßdurchmesser aufteilt. Als Läsion werden die Bereiche gewertet, die über 50% des Gefäßdurchmessers stenosieren und sich am Abgang vom Hauptast befinden. Es können ein, zwei, drei oder vier Segmente betroffen sein (s. Tabelle 1). [47]

3.1.4 Bifurkation

Eine Bifurkation wird laut SYNTAX-Protokoll definiert als die Aufzweigung eines Hauptastes in zwei Äste von mindestens 1,5 mm Durchmesser. [47] Die drei Gefäße werden nach der Medina-Klassifikation in den proximalen Hauptast, den distalen

Hauptast und den Nebenast eingeteilt. Ist ein Segment betroffen, erhält es die Ziffer 1; ist es nicht betroffen erhält es die Ziffer 0 (s. Abbildung 5). [51]

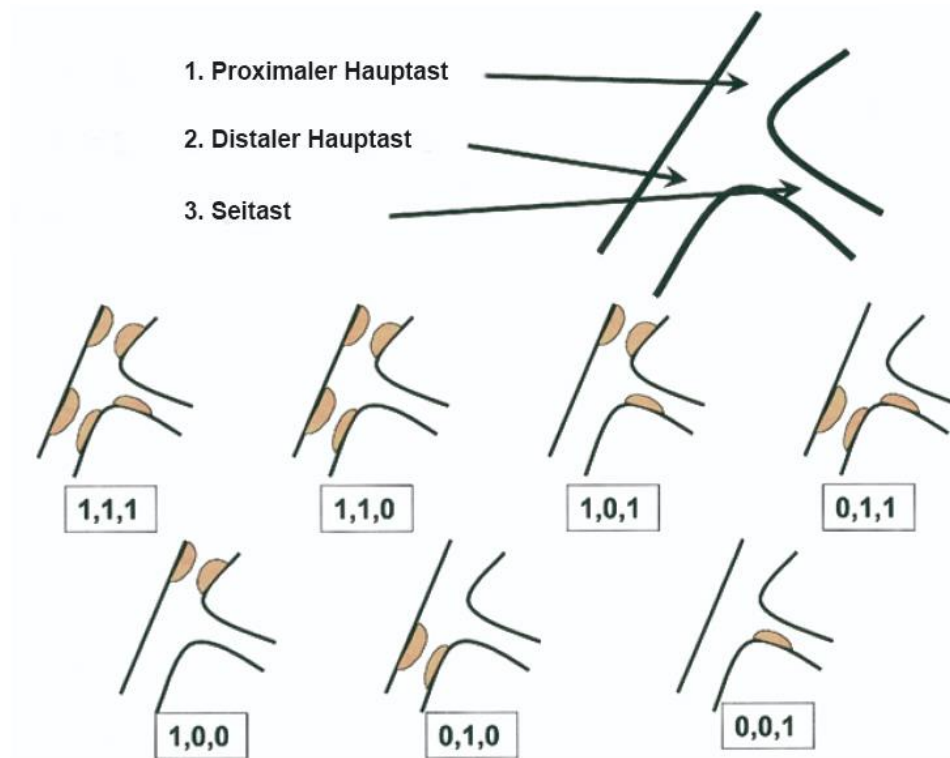


Abbildung 5: Medina-Klassifikation von Bifurkationsstenosen [25]

Eine Läsion wird als Bifurkations-Läsion gewertet, wenn sie in einem Abstand von maximal 3 mm von der Aufzweigung auftritt und mindestens 50% des Gefäßdurchmessers betrifft.

Ein weiterer Aspekt ist der Winkel zwischen dem distalen Hauptast und dem Nebenast. Ist dieser Winkel visuell kleiner als 70 Grad, wird ein zusätzlicher Punkt vergeben. [47]

3.1.5 Aorto-ostial

Wenn eine Läsion maximal 3 mm vom Gefäßursprung der Koronararterie aus der Aorta entfernt ist, wird diese als aorto-ostial bezeichnet. Dies bezieht sich nur auf die Segmente 1 und 5 und falls ein doppeltes Ostium von der linken Koronararterie vorliegt, d.h. die LAD (Left Anterior Descending Coronary Artery) und LCX (Left Circumflex Coronary Artery) selbst direkt aus der Aorta entspringen, auch auf das Segment 6 für die LAD und das Segment 11 für die LCX (s. Abbildung 4). [47]

3.1.6 Schwere Tortuosität

Der Punkt schwere Tortuosität bzw. schwere Gefäßschlängelung wird mit einberechnet, wenn proximal der Läsion eine Krümmung von mindestens 90 Grad oder drei oder mehr Krümmungen von 45 bis 90 Grad vorhanden sind (s. Abbildung 6). [47]

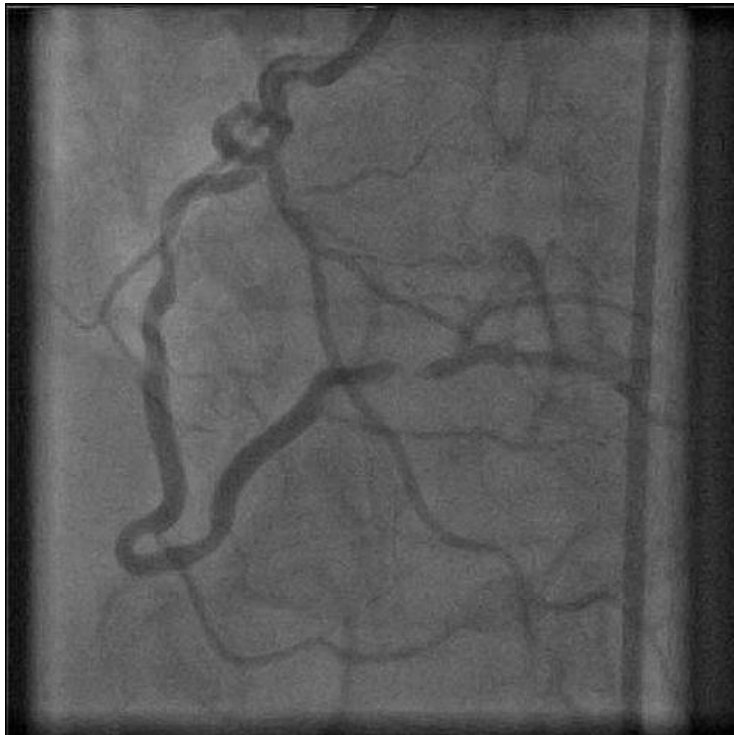


Abbildung 6: Beispiel einer schweren Tortuosität der RCA

(aus <http://www.syntaxscore.com/index.php/tutorial/definitions>) [47]

3.1.7 Länge > 20 mm

Hat die Läsion eine visuelle Länge von über 20 mm, wird dies auch in den SYNTAX-Score mit einberechnet. Es soll die Projektion gewählt werden, in der die Läsion am längsten erscheint. Bei einer Bifurkations-Läsion muss wenigstens einer der beiden Äste eine Läsion von mindestens 20 mm aufweisen, damit ein zusätzlicher Punkt vergeben wird. [47]

3.1.8 Schwere Kalzifikation

Die Kalzifikation ist laut SYNTAX-Protokoll definiert als anhaltende Kontrastmittel-Aufnahme der Gefäßwand im Bereich der Stenose in mehr als einer Projektion. [47] Eine schwere Kalzifikation zeigt sich als Trübung an beiden Seiten des Lumens bereits vor Kontrastmittel-Injektion (s. Abbildung 7 (A), Pfeile). [52]

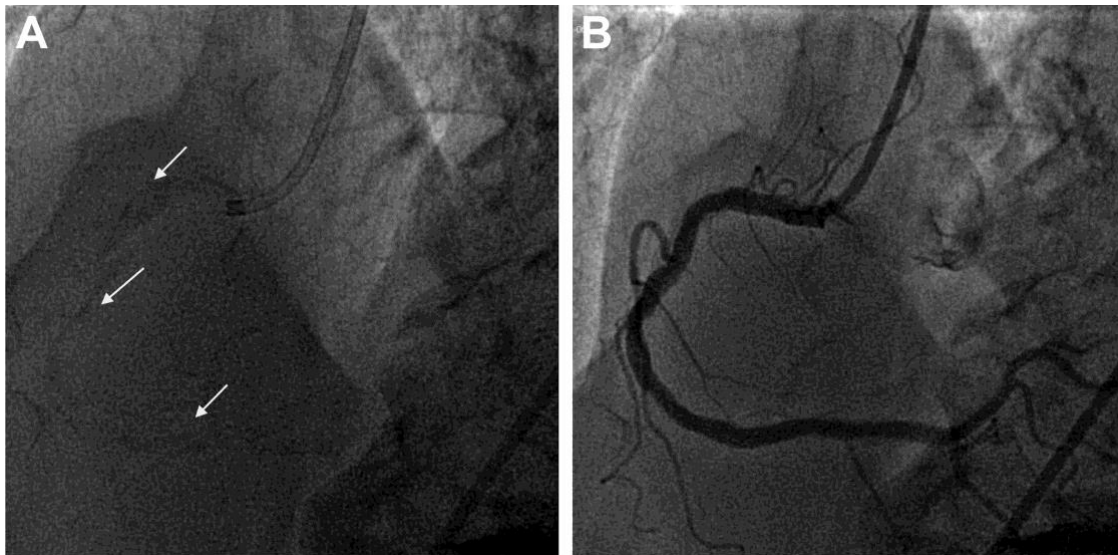


Abbildung 7: Beispiel einer schweren Kalzifikation im Bereich der RCA (A) vor Kontrastmittel-Injektion (B) nach Kontrastmittel-Injektion [52]
(aus „Coronary Artery Calcification: Pathogenesis and Prognostic Implications“, Madhavan et al.)

3.1.9 Thrombus

Ein Thrombus entspricht in der Koronarangiographie meist einem intraluminalen Defekt oder einer Transparenz, die von Kontrastmittel umspült wird und im Bereich der Stenose oder distal davon in mehreren Projektionen zu sehen ist. [47]

3.1.10 Diffuse Veränderung

Von diffusen Veränderungen spricht man, wenn mindestens 75% der Länge eines Segments proximal, distal oder auf Höhe der Läsion auf einen Durchmesser von weniger als 2 mm aufgrund von Atherosklerose verengt sind. Bei einem kompletten Verschluss kann dies nicht beurteilt werden und wird in diesem Fall nicht in den Score mit einbezogen. [47]

3.2 Studiendesign

Es handelt sich hier um eine Registerstudie, in der bei Patienten ≥ 75 Jahre vs. Patienten < 75 Jahre der prädiktive Wert des SYNTAX-Scores bezüglich der 1- und 2-Jahres Mortalität untersucht wurde.

Bei jedem Patienten wurden die klinischen Baselinedaten erhoben sowie der SYNTAX-Score anhand der Koronarangiographiebilder berechnet und die Korrelation mit der Mortalität untersucht. Die Berechnung des SYNTAX-Scores erfolgte in unserer Studie durch zwei unabhängige Untersucher. Die Daten wurden in einer klinikinternen Datenbank festgehalten.

3.2.1 Einschlusskriterien

Alle konsekutiven Patienten, die im Zeitraum von Januar 2013 bis März 2014 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Campus Innenstadt und Campus Großhadern der LMU München eine Koronarangiographie mit Stentimplantation erhalten hatten, wurden in die Registerstudie aufgenommen. Dabei wurden sowohl Patienten mit stabiler AP, instabiler AP, STEMI und NSTEMI bei Vorstellung eingeschlossen. Die Entscheidung zur Intervention sowie Ausmaß und Art der Intervention unterlag dem behandelnden Arzt.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie in der Vorgeschichte einen koronaren Bypass erhalten hatten, da für diese Patienten der SYNTAX-Score nicht angewendet werden kann.

3.2.3 Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde die Mortalität nach ein und zwei Jahren – sowohl kardial als auch nicht kardial – festgelegt.

3.3 Follow-Up

Ein und zwei Jahre nach der Intervention wurde mit den Patienten Kontakt aufgenommen. Dies geschah entweder telefonisch durch ein Gespräch mit dem Patienten, per einheitlichem Brief (s. Muster Seite 21-22) oder durch einen Anruf beim Hausarzt bzw. beim behandelnden Kardiologen.

Im Falle des Todes wurde der genaue Todeszeitpunkt mit Datum und Uhrzeit sowie die Todesursache nach Durchsicht des entsprechenden Arztbriefes in der Datenbank dokumentiert.



Sehr geehrte/r Frau/Herr,

Sie wurden vor ca. 2 Jahren aufgrund einer koronaren Herzerkrankung behandelt. Wir legen jedoch nicht nur Wert darauf, Sie in der Akutsituation gut zu behandeln sondern möchten auch wissen, wie es Ihnen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus geht. Zur Kontrolle des Therapieerfolges, bitten wir Sie folgende Fragen zu beantworten und uns den ausgefüllten Bogen in dem beiliegenden frankierten Rückumschlag zurückzusenden.

1. Waren Sie nach Ihrem Aufenthalt in unserer Klinik erneut in stationärer Behandlung in einem Krankenhaus?

☐ JA ☐ NEIN

Falls ja, bitte Behandlungsgrund, Datum und Krankenhaus angeben:

2. Hatten Sie nach Ihrem Aufenthalt in unserer Klinik erneut eine Herzkatheteruntersuchung (mit oder ohne Stent)?

☐ JA ☐ NEIN

Falls ja, bitte Datum und behandelndes Krankenhaus angeben:

3. Hatten Sie seit der Behandlung erneut Atemnot, Angina Pectoris-Beschwerden, Schmerzen, Engegefühl, Brennen oder Druck auf der Brust?

☐ JA ☐ NEIN

Falls ja, bitte angeben:

☐ öfter ☐ gleich ☐ seltener



4. Sind Sie aktuell in ärztlicher Betreuung?



JA



NEIN

Name Ihres betreuenden Arztes:

Für eventuelle Rückfragen notieren Sie hier bitte Ihre Telefonnummer:



Ort, Datum:

Für persönliche Rückfragen wenden Sie sich bitte an Frau Belghaouti

089/ 4400-73064

oder an Frau Schulz

089/ 4400-73141

Vielen Dank für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen Grüßen

Julia Fabian

3.4 Definition der Parameter

3.4.1 Grundcharakteristika

Das Alter jedes Patienten wurde zum Studieneintritt in Jahren ermittelt und festgehalten. Ebenso wurde das Gewicht in Kilogramm bestimmt und der BMI (Body Mass Index) nach folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{kg}{m^2}$$

kg = Körpergewicht in Kilogramm

m² = Körperlänge in Meter zum Quadrat

3.4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Eine arterielle Hypertonie wurde definiert als gemessene systolische Blutdruckwerte über 140 mmHg und diastolische Blutdruckwerte über 90 mmHg [53] oder im Falle einer bestehenden medikamentösen antihypertensiven Therapie.

Ein Diabetes mellitus Typ II lag vor, wenn eine antidiabetische Therapie indiziert war. Es wurde festgehalten, ob es ein insulinpflichtiger oder nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus war.

3.4.3 Komorbiditäten

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde durch transthorakale Echokardiographie zum Zeitpunkt der Koronarangiographie bestimmt, wobei Werte < 55% als reduzierte Ejektionsfraktion und damit als systolische Funktionsstörung des Herzens galten. [53] Eine Niereninsuffizienz lag vor, wenn im Laborbefund pathologische Werte des Kreatinins (≥ 1.1 mg/dl) oder der GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) (< 90 ml/min/1.73m²) vorlagen. Eine dokumentierte dialysepflichtige Niereninsuffizienz wurde entsprechend der Befunde im Arztbrief festgehalten.

War aus der Anamnese oder den Befunden eine maligne Erkrankung zum Studieneintritt bekannt, wurde dies auch in die Daten aufgenommen.

3.4.4 Koronare Herzkrankheit

Die Indikation für die Koronarangiographie wurde in stabile AP, instabile AP, STEMI und NSTEMI eingeteilt.

Ein chronisches koronares Syndrom (CCS, ehemals: stabile Angina pectoris) [54] beschreibt typische thorakale Beschwerden, die durch eine myokardiale Ischämie

ausgelöst werden. Es tritt typischerweise bei körperlicher Anstrengung oder emotionalem Stress auf und sistiert unter Ruhe oder durch die Gabe von Nitroglycerin. Die Beschwerden werden meist als Druck oder Brennen beschrieben und können in den Kiefer, die Schulter, den Rücken oder die Arme ausstrahlen und mit Dyspnoe oder vegetativen Symptomen einhergehen. [55] Das CCS wird durch die CCS-Klassifikation in vier Stadien eingeteilt (s. Tabelle 2). [56]

CCS 0	Myokardischämie ohne Symptomatik
CCS I	AP bei schwerer körperlicher Belastung
CCS II	AP bei moderater körperlicher Belastung; geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität
CCS III	AP bei leichter körperlicher Belastung; erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität
CCS IV	AP in Ruhe

Tabelle 2: Einteilung des CCS nach der CCS-Klassifikation

Patienten, die aufgrund einer pathologischen Ergometrie zur Koronarangiographie kamen, wurden ebenfalls in die Gruppe der CCS eingeordnet.

Als instabile AP gilt jede erstmalig auftretende AP-Symptomatik, sowie eine Zunahme der Schmerzanfälle oder Beschwerden in Ruhe. [53]

Ein STEMI (ST-segment-elevation myocardial infarction, ST-Hebungsinfarkt) ist definiert als infarkttypische Symptomatik mit persistierenden ST-Hebungen im EKG (> 20 Minuten) und Troponin T Anstieg im Labor. Als signifikante EKG-Veränderungen eines STEMI gelten ST-Hebungen ≥ 1 mm in zwei benachbarten Ableitungen. In den Ableitungen V2 und V3 gelten ST-Hebungen bei Männern < 40 Jahre ≥ 2.5 mm, bei Männern ≥ 40 Jahre ≥ 2 mm und bei Frauen ≥ 1.5 mm als signifikant. [57]

Unter einem NSTEMI (non ST-segment-elevation myocardial infarction, Nicht-ST-Hebungsinfarkt) versteht man einen Myokardinfarkt mit unauffälligem EKG oder unspezifischen EKG-Veränderungen und Troponin T Anstieg im Labor. Als EKG-Veränderungen können sich vorübergehende ST-Hebungen (< 20 Minuten), vorübergehende oder anhaltende ST-Senkungen oder T-Wellen Anomalitäten zeigen. [4]

Die Indikation zur Revaskularisation wurde nach den aktuell gültigen Leitlinien gestellt. Bei Patienten mit ACS wurde die Zielläsion interveniert. Bei Patienten mit stabiler KHK besteht die Indikation zur Revaskularisation bei Beschwerdepersistenz trotz medikamentöser Therapie oder zur Verbesserung der Prognose; beispielsweise bei Vorliegen einer Hauptstammstenose > 50% oder einer Stenose der proximalen LAD > 50% (Empfehlungsgrad IA). Weitere Indikationen sind eine 2- oder 3-Gefäßerkrankung mit Stenosen > 50% und eingeschränkter LVEF ($\leq 35\%$) (Empfehlungsgrad IA), ein großes ischämisches Areal > 10% des linken Ventrikels (Empfehlungsgrad IB) oder ein einzig verbleibendes offenes Gefäß mit einer Stenose > 50% (Empfehlungsgrad IC). [11]

3.4.5 Laborparameter

Jedem Patienten wurde bei der stationären Aufnahme ein prä-interventionelles Routine-Labor abgenommen, das Blutbild, Elektrolyte, Entzündungsparameter, Gerinnungsparameter, Nieren- und Schilddrüsenwerte sowie Creatinkinase (CK), CK-MB und Troponin T beinhaltete.

3.5 Statistik

Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Kolmogorov-Smirnov Test untersucht. Stetige Daten wurden bei Normalverteilung als Mittelwert (+/- Standardabweichung, SD), sonst als Median [Interquartil Abstand, IQR] angegeben und mit Hilfe des Student's t-Test oder Wilcoxon Test verglichen. Kategoriale Daten wurden als Zahlen und Prozentsätze angegeben und mittels Chi-Quadrat Test oder Fisher's Exakt Test bei Zellsätzen < 5 verglichen. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Der Einfluss von Alter und SYNTAX-Score auf die 1- und 2-Jahres-Mortalität wurde mittels dem Cox proportional Hazards Model untersucht.

Um die Vorhersagekraft des SYNTAX-Scores für das Mortalitätsrisiko ein und zwei Jahre nach PCI bei älteren und jüngeren Patienten zu erfassen, wurden die Patienten anhand des jeweiligen SYNTAX-Scores in niedrige, mittlere und hohe SYNTAX-Score Tertile eingeteilt. Die Mortalität in diesen Gruppen wurde mittels der Kaplan-Meier Methode erfasst und mittels Log-Rank Test verglichen.

Variablen, die sich in der univariablen Analyse mit einem p-Wert < 0.1 unterschieden, wurden in die multivariable Analyse übernommen. Die unabhängigen Prädiktoren für die Mortalität wurden durch multivariable Cox Regressions Analyse bestimmt und als Hazard Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall (95% KI) angegeben.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit Hilfe S-PLUS Version 4.5 (Insightful Corporation).

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 1.331 Patienten in die Registerstudie aufgenommen. Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt: die Gruppe ≥ 75 Jahre ($n = 463$, 35%) mit einem medianen Alter von 80.1 Jahren [77.1 – 84.0] und die Gruppe < 75 Jahre ($n = 868$, 65%) mit einem medianen Alter von 64.8 Jahren [56.8 – 70.4]. Die Geschlechterverteilung zeigte 175 Frauen (38%) in der Patientengruppe ≥ 75 Jahre und 203 Frauen (23%) in der Patientengruppe < 75 Jahre.

Das Follow-up nach 2 Jahren war bei 1.305 Patienten (98.9%) vollständig; es war bei 7 Patienten (1.5%) ≥ 75 Jahre und 18 Patienten (2.1%) < 75 Jahre unvollständig. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 633 ± 99 Tage bei den älteren Patienten bzw. 580 ± 57 Tage bei den jüngeren Patienten ($p = 0.203$).

4.2 SYNTAX-Score

Der mediane SYNTAX-Score der Gesamtpopulation betrug 15 [8 – 25]. Die Patienten ≥ 75 Jahre wiesen mit einem medianen SYNTAX-Score von 16 [9 – 27] signifikant höhere Werte auf verglichen zu den jüngeren Patienten (15 [7 – 23]) ($p = 0.002$; s. Abbildung 8).

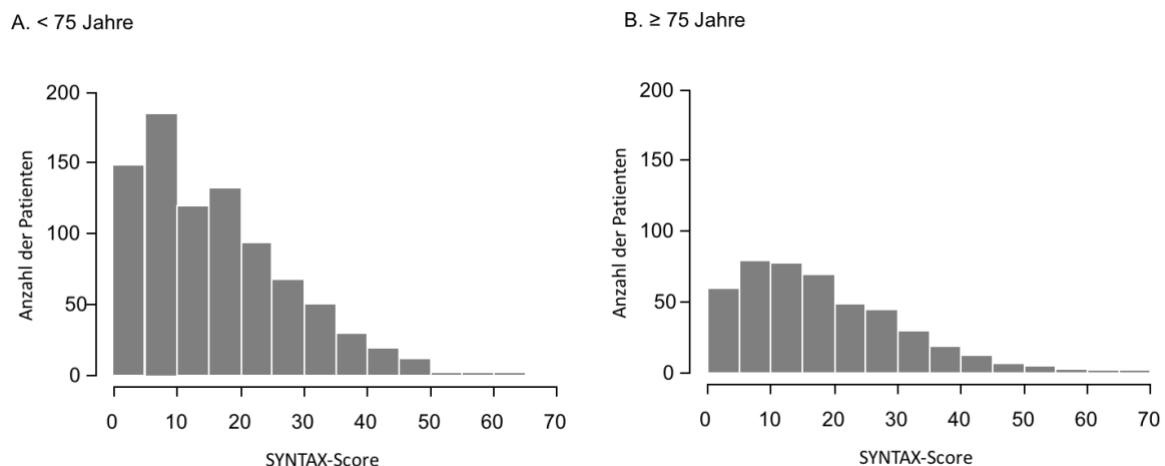


Abbildung 8: Histogramm des SYNTAX-Scores bei Patienten < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre

4.3 Klinische und angiographische Charakteristika

Die klinischen und angiographischen Charakteristika der Patienten ≥ 75 Jahre und < 75 Jahre sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich hinsichtlich des Geschlechts. Von den 463 Patienten ≥ 75 Jahre waren 38% ($n = 175$) weiblichen Geschlechts während von den 868 Patienten < 75 Jahre 23% ($n = 203$) weiblich waren ($p < 0.001$). Der mediane BMI war bei den älteren Patienten mit 25.5 [23.4 – 28.0] signifikant niedriger verglichen zu den jüngeren Patienten, die einen medianen BMI von 26.9 [24.4 – 29.8] aufwiesen ($p < 0.001$).

Die beiden Gruppen unterschieden sich auch in dem Vorkommen von Komorbiditäten voneinander. Die älteren Patienten litten signifikant häufiger an einer chronischen Niereninsuffizienz (177 (38%) vs. 162 (19%), $p < 0.001$) sowie einer arteriellen Hypertonie (408 (88%) vs. 670 (77%), $p < 0.001$). Eine maligne Erkrankung gaben 10% ($n = 46$) der Patienten ≥ 75 Jahre und 6% ($n = 54$) der Patienten < 75 Jahre in der Anamnese an ($p = 0.014$).

Kardiovaskulär unterschieden sich die älteren Patienten von den jüngeren Patienten durch eine häufiger eingeschränkte LVEF, welche bei 62% ($n = 288$) der Patienten ≥ 75 Jahre und 55% ($n = 475$) der Patienten < 75 Jahre bestand ($p = 0.009$). Außerdem wurde in der Gruppe des älteren Patientenkollektivs signifikant häufiger eine Mehrgefäß-Erkrankung während der Koronarangiographie diagnostiziert. Eine 1-Gefäß-KHK zeigte sich bei 22% ($n = 100$) der älteren Patienten vs. 28% ($n = 240$) der jüngeren Patienten, eine 2-Gefäß-KHK zeigte sich bei 29% der Patienten in beiden Gruppen und eine 3-Gefäß-KHK zeigte sich bei 50% ($n = 229$) der Patienten ≥ 75 Jahre verglichen zu 43% ($n = 373$) der Patienten < 75 Jahre ($p = 0.028$).

Die weiteren Parameter wie Diabetes mellitus, Myokardinfarkt oder PCI in der Anamnese sowie die klinische Vorstellung bei der Aufnahme wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf.

Merkmal	< 75 Jahre (n = 868)	≥ 75 Jahre (n = 463)	p-Wert
Alter, Jahre	64.8 [56.8 - 70.4]	80.1 [77.1 - 84.0]	< 0.001
SYNTAX-Score	15 [7 - 23]	16 [9 - 27]	0.002
Frauen	203 (23)	175 (38)	< 0.001
BMI, kg/m ²	26.9 [24.4 - 29.8]	25.5 [23.4 - 28.0]	< 0.001
Chronische Niereninsuffizienz	162 (19)	177 (38)	< 0.001
Arterielle Hypertonie	670 (77)	408 (88)	< 0.001
Diabetes mellitus	203 (23)	106 (23)	0.839
Vorheriger MI	153 (18)	92 (20)	0.314
Vorherige PCI	275 (32)	160 (35)	0.287
Maligne Erkrankung	54 (6)	46 (10)	0.014
LVEF < 50%	475 (55)	288 (62)	0.009
Klinik			0.109
<i>Instabile AP</i>	111 (12.8)	63 (13.6)	
<i>NSTEMI</i>	206 (23.7)	130 (28.1)	
<i>STEMI</i>	161 (18.5)	65 (14)	
<i>CCS</i>	390 (44.9)	205 (44.3)	
KHK			0.028
<i>1-Gefäß-KHK</i>	240 (28)	100 (22)	
<i>2-Gefäß-KHK</i>	255 (29)	134 (29)	
<i>3-Gefäß-KHK</i>	373 (43)	229 (50)	

Tabelle 3: Klinische und angiographische Charakteristika

Daten sind angegeben als Median [IQR] oder als Anzahl von Patienten (%). BMI = Body Mass Index; MI = Myokardinfarkt; PCI = perkutane Intervention; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; AP = Angina pectoris; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction, ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI = non-STEMI, Nicht-ST-Hebungsinfarkt; KHK = Koronare Herzkrankheit

4.4 Mortalität nach einem Jahr

Die Mortalität nach einem Jahr betrug 9.1% (n = 121) in der Gesamtpopulation. Mit 13.8% (n = 64) war sie bei den Patienten ≥ 75 Jahre signifikant höher verglichen zu 6.6% bei den Patienten < 75 Jahre (n = 57, $p \leq 0.001$).

Es gab keine signifikante Interaktion zwischen Alter und SYNTAX-Score bezüglich der 1-Jahres-Mortalität ($p = 0.594$).

Die Patienten wurden nach berechnetem SYNTAX-Score in Tertile mit niedrigen, mittleren und hohen SYNTAX-Score Werten eingeteilt. In der Gruppe < 75 Jahre entsprachen Werte < 9 (n = 263) dem niedrigen Tertil, Werte ≥ 9 und < 20 (n = 304) dem mittleren Tertil und Werte ≥ 20 (n = 301) dem hohen Tertil. In der Gruppe ≥ 75 Jahre bildeten die Patienten mit einem Wert < 11 (n = 140) das niedrige Tertil, die Patienten mit Werten ≥ 11 und < 22.5 (n = 168) das mittlere Tertil und die Patienten mit Werten ≥ 22.5 (n = 155) das hohe Tertil.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalität in Abhängigkeit der SYNTAX-Score Tertile (s. Tabelle 4).

< 75 Jahre			≥ 75 Jahre		
SYNTAX-Score Tertil	Mortalität	p-Wert	SYNTAX-Score Tertil	Mortalität	p-Wert
Niedrig (< 9)	3.8%	0.004	Niedrig (< 11)	5.7%	0.003
Mittel ($\geq 9 - < 20$)	5.3%		Mittel ($\geq 11 - < 22.5$)	16.1%	
Hoch (≥ 20)	10.3%		Hoch (≥ 22.5)	18.7%	

Tabelle 4: Risikostratifizierung anhand der SYNTAX-Score Tertile für die Mortalität nach 1 Jahr

4.5 Mortalität nach zwei Jahren

Die Mortalität nach zwei Jahren betrug 15% ($n = 199$) in der Gesamtpopulation. Sie war mit 24.6% ($n = 114$) bei den Patienten ≥ 75 Jahre signifikant höher als bei den Patienten < 75 Jahre (9.8%, $n = 85$, $p \leq 0.001$).

Im Gegensatz zur 1-Jahres-Mortalität zeigte sich nach zwei Jahren eine signifikante Interaktion zwischen Alter und SYNTAX-Score bezüglich der Mortalität ($p = 0.019$).

Die Überlebenskurven nach zwei Jahren anhand der SYNTAX-Score Tertile für beide Gruppen sind in Abbildung 9 dargestellt.

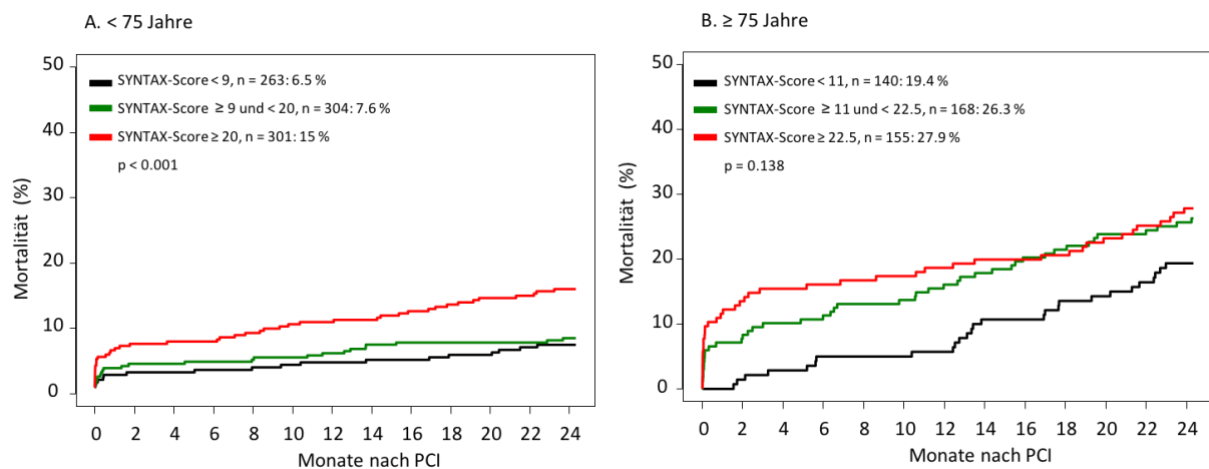


Abbildung 9: Darstellung der 2-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit der SYNTAX-Score Tertile (A) bei Patienten < 75 Jahre und (B) bei Patienten ≥ 75 Jahre

Die Risikostratifizierung anhand der SYNTAX-Score Tertile für die 2-Jahres-Mortalität ist in Tabelle 5 dargestellt. Bei den Patienten < 75 Jahre zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalität in Abhängigkeit der SYNTAX-Score Tertile (s. Tabelle 5).

< 75 Jahre			≥ 75 Jahre		
SYNTAX-Score Tertil	Mortalität	p-Wert	SYNTAX-Score Tertil	Mortalität	p-Wert
Niedrig (< 9)	6.5%	< 0.001	Niedrig (< 11)	19.4%	0.138
Mittel (≥ 9 - < 20)	7.6%		Mittel (≥ 11 - < 22.5)	26.3%	
Hoch (≥ 20)	15%		Hoch (≥ 22.5)	27.9%	

Tabelle 5: Risikostratifizierung anhand der SYNTAX-Score Tertile für die Mortalität nach 2 Jahren

4.6 Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität

Die Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität anhand der univariablen und multivariablen Analyse des Cox-Regressions-Modells für die Patienten < 75 Jahre und \geq 75 Jahre sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt.

Der SYNTAX-Score war ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität nach einem Jahr in der multivariablen Analyse sowohl bei den Patienten < 75 Jahre (HR 1.43, 95% KI 1.03 – 2.00, $p = 0.034$) als auch bei den Patienten \geq 75 Jahre (HR 1.37, 95% KI 1.01 – 1.85, $p = 0.042$).

Weitere unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität in beiden Gruppen waren chronische Niereninsuffizienz, akutes Koronarsyndrom bei Vorstellung, maligne Erkrankung in der Anamnese und reduzierte LVEF. Weiterhin waren der BMI bei den älteren Patienten und die arterielle Hypertonie bei den jüngeren Patienten unabhängige Prädiktoren für die Mortalität nach einem Jahr.

	< 75 Jahre (n = 868)			
	univariable Analyse		multivariable Analyse	
	Hazard Ratio	p-Wert	Hazard Ratio	p-Wert
SYNTAX-Score	1.95 (1.42 - 2.67)	< 0.001	1.43 (1.03 - 2.00)	0.034
Alter, Jahre	1.31 (0.82 - 2.10)	0.254		
Frauen	0.52 (0.25 - 1.11)	0.090	0.78 (0.32 - 1.46)	0.320
BMI, kg/m ²	0.95 (0.70 - 1.27)	0.709		
Chronische Niereninsuffizienz	3.89 (2.31 - 6.55)	< 0.001	2.68 (1.53 - 4.70)	0.001
Diabetes mellitus	1.81 (1.05 - 3.11)	0.033	1.43 (0.79 - 2.58)	0.240
Arterielle Hypertonie	0.49 (0.28 - 0.83)	0.009	0.55 (0.31 - 0.95)	0.033
ACS	2.88 (1.55 - 5.34)	< 0.001	2.11 (1.11 - 3.98)	0.022
Maligne Erkrankung	2.89 (1.42 - 5.88)	0.003	2.52 (1.19 - 5.36)	0.016
LVEF < 50%	4.61 (2.26 - 9.40)	< 0.001	2.46 (1.16 - 5.25)	0.020

Tabelle 6: Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität für Patienten < 75 Jahre

Daten sind angegeben als Hazard Ratio (95% KI). BMI = Body Mass Index; ACS = Akutes Koronarsyndrom; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	≥ 75 Jahre (n = 463)			
	univariable Analyse		multivariable Analyse	
	Hazard Ratio	p-Wert	Hazard Ratio	p-Wert
SYNTAX-Score	1.62 (1.24 - 2.13)	< 0.001	1.37 (1.01 - 1.85)	0.042
Alter, Jahre	1.99 (0.90 - 4.43)	0.089	1.26 (0.54 - 2.94)	0.592
Frauen	0.92 (0.55 - 1.54)	0.754		
BMI, kg/m ²	0.62 (0.42 - 0.91)	0.015	0.62 (0.42 - 0.94)	0.023
Chronische Niereninsuffizienz	2.36 (1.44 - 3.88)	< 0.001	2.30 (1.36 - 3.89)	0.002
Diabetes mellitus	1.58 (0.93 - 2.68)	0.089	1.34 (0.77 - 2.31)	0.299
Arterielle Hypertonie	0.71 (0.36 - 1.39)	0.314		
ACS	2.17 (1.26 - 3.74)	0.005	1.81 (1.02 - 3.22)	0.042
Maligne Erkrankung	2.80 (1.55 - 5.07)	< 0.001	3.23 (1.72 - 6.07)	< 0.001
LVEF < 50%	4.06 (2.01 - 8.22)	< 0.001	2.84 (1.36 - 5.94)	0.005

Tabelle 7: Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität für Patienten ≥ 75 Jahre

Daten sind angegeben als Hazard Ratio (95% KI). BMI = Body Mass Index; ACS = Akutes Koronarsyndrom; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

4.7 Prädiktoren der 2-Jahres-Mortalität

Die Prädiktoren der 2-Jahres-Mortalität anhand der univariablen und multivariablen Analyse des Cox-Regressions-Modells für die Patienten < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt. In der univariablen Analyse war der SYNTAX-Score ein Prädiktor für die Mortalität nach zwei Jahren sowohl für die jüngeren Patienten (HR 1.90, 95% KI 1.46 – 2.47, $p < 0.001$) als auch für die älteren Patienten (HR 1.28, 95% KI 1.03 – 1.60, $p = 0.027$). Allerdings war der SYNTAX-Score in der multivariablen Analyse ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität nur bei den Patienten < 75 Jahre (HR 1.33, 95% KI 1.01 – 1.76, $p = 0.041$) und nicht bei den Patienten ≥ 75 Jahre (HR 1.11, 95% KI 0.87 – 1.41, $p = 0.394$).

Weitere unabhängige Prädiktoren bezüglich der 2-Jahres-Mortalität in beiden Gruppen waren außerdem das Alter, chronische Niereninsuffizienz, maligne Erkrankung in der Anamnese und eine reduzierte LVEF. Bei den jüngeren Patienten war auch die arterielle Hypertonie ein unabhängiger Prädiktor und bei den älteren Patienten der BMI sowie Diabetes mellitus.

	< 75 Jahre (n = 868)			
	univariable Analyse		multivariable Analyse	
	Hazard Ratio	p-Wert	Hazard Ratio	p-Wert
SYNTAX-Score	1.90 (1.46 - 2.47)	< 0.001	1.33 (1.01 - 1.76)	0.041
Alter, Jahre	1.90 (1.24 - 2.90)	0.003	1.59 (1.03 - 2.45)	0.038
BMI, kg/m ²	0.87 (0.68 - 1.11)	0.260		
Chronische Niereninsuffizienz	5.47 (3.57 - 8.37)	< 0.001	3.36 (2.11 - 5.34)	< 0.001
Diabetes mellitus	1.85 (1.19 - 2.89)	0.007	1.45 (0.89 - 2.34)	0.132
Arterielle Hypertonie	0.61 (0.38 - 0.96)	0.032	0.60 (0.37 - 0.96)	0.035
ACS	1.74 (1.11 - 2.73)	0.017	1.39 (0.87 - 2.21)	0.168
Maligne Erkrankung	3.47 (1.99 - 6.06)	< 0.001	2.81 (1.56 - 5.07)	< 0.001
LVEF < 50%	4.46 (2.51 - 7.91)	< 0.001	2.68 (1.46 - 4.93)	0.002

Tabelle 8: Prädiktoren der 2-Jahres-Mortalität für Patienten < 75 Jahre

Daten sind angegeben als Hazard Ratio (95% KI). BMI = Body Mass Index; ACS = Akutes Koronarsyndrom; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	≥ 75 Jahre (n = 463)			
	univariable Analyse		multivariable Analyse	
	Hazard Ratio	p-Wert	Hazard Ratio	p-Wert
SYNTAX-Score	1.28 (1.03 - 1.60)	0.027	1.11 (0.87 - 1.41)	0.394
Alter, Jahre	3.06 (1.73 - 5.41)	< 0.001	2.18 (1.19 - 4.02)	0.012
BMI, kg/m ²	0.64 (0.48 - 0.85)	0.002	0.68 (0.51 - 0.92)	0.012
Chronische Niereninsuffizienz	1.65 (1.15 - 2.39)	0.007	1.54 (1.04 - 2.26)	0.031
Diabetes mellitus	1.72 (1.16 - 2.55)	0.007	1.50 (1.00 - 2.26)	0.048
Arterielle Hypertonie	0.93 (0.53 - 1.62)	0.785		
ACS	1.41 (0.97 - 2.06)	0.074	1.31 (0.87 - 1.96)	0.193
Maligne Erkrankung	3.01 (1.92 - 4.73)	< 0.001	3.39 (2.11 - 5.43)	< 0.001
LVEF < 50%	2.47 (1.58 - 3.84)	< 0.001	2.19 (1.36 - 3.52)	0.001

Tabelle 9: Prädiktoren der 2-Jahres-Mortalität für Patienten ≥ 75 Jahre

Daten sind angegeben als Hazard Ratio (95% KI). BMI = Body Mass Index; ACS = Akutes Koronarsyndrom; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

5 Diskussion

Die KHK ist weiterhin eine der führenden Ursachen für Mortalität, zunehmend bedürfen ältere Patienten einer invasiven Therapie der KHK. Die Ausprägung und anatomische Komplexität der KHK kann individuell stark variieren, wodurch sich der Einfluss der Erkrankung auf das Überleben stark unterscheiden kann.

Anhand vorheriger Studien sind Methoden zur Risikostratifikation sowie zur individuellen Optimierung der Therapie entwickelt worden. Insbesondere der SYNTAX-Score ist hier gut untersucht. Obwohl der SYNTAX-Score in vielen Studien mit großen Patientenzahlen untersucht wurde, sind ältere Patienten in diesen Studien deutlich unterrepräsentiert und es ist daher nicht bekannt, ob dieser Score auch bei älteren Patienten zur Risikostratifikation und Entscheidungsfindung bezüglich der invasiven Therapie entsprechend der aktuell gültigen Leitlinien einsetzbar ist.

In unserer Studie haben wir untersucht, ob die prognostische Aussagekraft des SYNTAX-Scores altersabhängig und ob eine Risikostratifizierung auch bei ≥ 75 -jährigen Patienten sinnvoll ist.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Anhand unserer Daten konnte gezeigt werden, dass es eine signifikante Interaktion zwischen Alter und SYNTAX-Score bezüglich der 2-Jahres-Mortalität gibt, welche nach einem Jahr noch nicht signifikant war. Weiterhin war der SYNTAX-Score in der multivariablen Analyse ein unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität bei den Patienten < 75 und ≥ 75 Jahre; nach zwei Jahren war er nur noch ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei den jüngeren Patienten. Die Mortalitätsraten anhand der SYNTAX-Score Tertile konnten wir nach einem Jahr in beiden Patientengruppen unterscheiden; dies war nach zwei Jahren ebenfalls nur bei den jüngeren Patienten signifikant möglich.

Unsere Ergebnisse stellen zum ersten Mal dar, dass sich der SYNTAX-Score nur bezüglich einer kurzfristigen Risikoabschätzung, jedoch nicht zur Beurteilung einer mittel- bis längerfristigen Mortalität bei älteren Patienten mit KHK und Indikation zur PCI nutzen lässt. Hierbei unterscheiden sich die älteren Patienten von den jüngeren, bei denen bereits der prognostische Wert des SYNTAX-Scores gezeigt worden war.

5.2 Studienpopulation

Bisher gibt es keine einheitliche Definition des „älteren“ Patienten. Studien verwenden unterschiedliche Altersgrenzen, um ältere und jüngere Patienten zu unterscheiden, was den Vergleich der Ergebnisse erschwert. Die 2002 ACC/AHA Leitlinien für Patienten mit instabiler AP und NSTEMI beschreiben Patienten ≥ 75 Jahre als „ältere“ Patienten und als Risikogruppe. [58] Wir übernahmen diese Definition für unsere Studie.

Wir untersuchten ein unselektiertes Patientenkollektiv, das dem Routinealltag unserer Universitätsklinik entspricht. Es wurden sowohl Patienten mit akutem Koronarsyndrom als auch Patienten mit stabiler KHK untersucht. Die klinischen Merkmale unserer älteren und jüngeren Patientenkohorte waren vergleichbar zu Merkmalen anderer Studien, die den Einfluss von PCI im Rahmen der KHK untersuchten. [6, 59, 60] Insbesondere wies unsere Kohorte von Patienten ≥ 75 Jahre einen höheren prozentualen Anteil an Frauen auf, was einer häufigen Beobachtung in dieser Altersklasse entspricht; wahrscheinlich durch die höhere Lebenserwartung der Frauen. [6, 59, 60]

Weiterhin präsentierten die Patienten ≥ 75 Jahre signifikant häufiger angiographisch eine Mehrgefäß-KHK und eine eingeschränkte LVEF. Dies ist ebenfalls bei älteren Patienten in der Literatur mehrfach vorbeschrieben. [6, 59, 60]

Die Prävalenz von Komorbiditäten, wie insbesondere die chronische Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie, steigt laut den Studien ebenfalls mit dem Alter an [6, 59] und wurde auch bei unserer Patientenkohorte ≥ 75 Jahre signifikant häufiger nachgewiesen.

Die Indikation zur PCI stellt sich bei älteren Patienten häufiger in Form eines ACS vor. [6, 59] Auch bei uns fand sich prozentual gesehen bei den älteren Patienten häufiger eine instabile AP und NSTEMI. Im Gegenzug dazu wurde in unserer Studie bei den jüngeren Patienten häufiger ein STEMI diagnostiziert, was auch Bauer et al. in ihrer Studie feststellen konnten. [59]

Hervorzuheben ist auch, dass es in unserer Studienpopulation keinen signifikanten Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten hinsichtlich der Prävalenz von Diabetes mellitus gab. In vorherigen Studien wiesen die jüngeren Patienten eine höhere Prävalenz an Diabetes mellitus auf als die älteren Patienten. [6, 60] Dies

könnte durch die niedrigere Lebenserwartung bei Patienten mit Diabetes mellitus erklärbar sein. [60] Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass die Altersgrenze zwischen den untersuchten Patientengruppen in den beiden Studien, die einen signifikanten Unterschied fanden, bei 80 Jahren lag und damit höher war als in unseren Patientengruppen.

Insgesamt ist die prozentuale Verteilung der klinischen Merkmale der Studienpopulation mit den Daten aus anderen Studien zu diesem Thema vergleichbar, wodurch angenommen werden kann, dass die Stichproben unserer Patientengruppen repräsentativ für die Altersgruppen sind.

5.3 SYNTAX-Score als Prädiktor der Mortalität

5.3.1 Patienten < 75 Jahre

In der ursprünglichen SYNTAX-Studie betrug das mittlere Alter 65 Jahre. Der berechnete Mittelwert des SYNTAX-Scores in der PCI-Gruppe war 28.4 ± 11.5 und damit höher als in unserer Studie. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in der SYNTAX-Studie nur Patienten mit 3-Gefäß-KHK und Hauptstammstenosen eingeschlossen wurden. Es handelte sich somit um komplexere koronare Läsionen, was in einem höheren SYNTAX-Score resultierte. [17] Im Vergleich zu anderen Studien von unselektierten Patientenkohorten waren die SYNTAX-Score Werte in unserer Patientenkohorte < 75 Jahre höher. [40, 41]

Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Daten und Patientenrekrutierung der erwähnten Studien bereits vor teilweise über 10 Jahren stattfanden. Heutzutage sind jedoch immer mehr Patienten mit komplexeren Läsionen für eine PCI geeignet, was in einem höheren SYNTAX-Score resultiert. Dafür würde auch sprechen, dass der Mittelwert des SYNTAX-Scores in den Studien über die Jahre hinweg gestiegen ist (ACUITY-Studie (2004) 11.5 ± 8.4 bis RESOLUTE-Studie (2010) 14.6 ± 9.2). [37-42] Im Vergleich zu einer Metaanalyse, die den SYNTAX-Score und seinen prädiktiven Wert anhand der Daten von den sieben Studien untersuchte, und bei der der mittlere SYNTAX-Score 16.7 ± 11.1 betrug, waren die SYNTAX-Score Werte bei unserer Patientenkohorte < 75 Jahre vergleichbar. Aufgrund der großen Studienpopulation wurden die Patienten bei dieser Metaanalyse je nach berechnetem SYNTAX-Score in Quartile eingeteilt. Es zeigte sich in der multivariablen Analyse, dass der SYNTAX-Score ein unabhängiger Prädiktor für alle untersuchten klinischen Outcomes

(Mortalität, Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation, MACE und Stent-Thrombose) nach einem Jahr war. [61]

Nach einem Jahr betrug die Mortalität in der PCI-Gruppe der SYNTAX-Studie 4.4% und ist somit vergleichbar mit der Mortalität von 6.6% bei den Patienten < 75 Jahre nach einem Jahr in unserer Studie. In der SYNTAX-Studie konnte anhand der SYNTAX-Score Tertile eine Risikostratifizierung bezüglich MACCE nach 1 und 5 Jahren erstellt werden. [17, 62]

Auch in der Patientenkohorte < 75 Jahre unserer Studie war anhand der SYNTAX-Score Tertile eine Risikostratifizierung möglich: Die Mortalitätsraten nach ein und zwei Jahren unterschieden sich signifikant in Abhängigkeit der Tertile.

Neben der SYNTAX-Studie wurde der prädiktive Wert des SYNTAX-Scores in vielen weiteren Studien – vor allem als Teilstudien von großen randomisierten klinischen Studien – über unterschiedliche Zeiträume und in verschiedenen klinischen Settings geprüft. Bei den meisten dieser Studien lag das mittlere Alter der Studienpopulation unter 65 Jahre. Es konnte für diese Patienten gezeigt werden, dass der SYNTAX-Score in der multivariablen Analyse ein unabhängiger Prädiktor sowohl der kurzfristigen als auch der langfristigen Mortalität nach PCI ist. [37, 39, 41, 61] Diese Daten sind mit den Ergebnissen von der Patientengruppe < 75 Jahre aus unserer Studie vergleichbar. In unserer Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der SYNTAX-Score in der multivariablen Analyse ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität nach ein und zwei Jahren in der jüngeren Patientengruppe war und somit eine geeignete Vergleichsgruppe für das Patientenkollektiv ≥ 75 Jahre darstellt.

5.3.2 Patienten ≥ 75 Jahre

Bisher gibt es nur wenige Studien, die den prädiktiven Wert des SYNTAX-Scores und die Risikostratifizierung mittels SYNTAX-Score bei älteren Patienten untersucht haben. Die meisten dieser Studien weisen nur eine kleine Patientenzahl auf und beschränken sich auf das kurzfristige Outcome nach PCI.

Der prädiktive Wert des SYNTAX-Scores wurde bei 70 älteren Patienten mit ACS untersucht. Es wurde der Einfluss des SYNTAX-Scores auf die Länge des Klinikaufenthalts, die 13.1 ± 7.8 Tage betrug, sowie die Mortalität während des

Aufenthalts untersucht. Das mittlere Alter betrug 87.0 ± 2.5 Jahre und war damit höher als in unserer Studie. Es wurde ein mittlerer SYNTAX-Score von 19.0 ± 14.9 berechnet, vergleichbar zu unseren Daten. Ein höherer SYNTAX-Score – vor allem ein Wert ≥ 25 – war auch in dieser Studie mit einem schlechteren kurzfristigen Outcome assoziiert. Die Patienten, die während des Aufenthalts verstarben, hatten einen signifikant höheren SYNTAX-Score verglichen zu den Patienten, die überlebten ($p = 0.013$). Die multivariable Analyse zeigte, dass der SYNTAX-Score ein unabhängiger Prädiktor für die Länge des Klinikaufenthalts war. [44]

Eine Studie zur Risikostratifizierung mittels SYNTAX-Score untersuchte 114 ältere Patienten mit ACS, welche eine primäre PCI erhalten hatten. [43] Als primärer Endpunkt wurde die Mortalität nach 30 Tagen anhand der SYNTAX-Score Tertile untersucht. Das mittlere Alter betrug in dieser Studienpopulation 79.6 ± 4.1 Jahre, vergleichbar zu unserem Patientenkollektiv (80.9 ± 4.5 Jahre). Ein höherer SYNTAX-Score war also mit einer höheren Mortalität nach 30 Tagen assoziiert. [43] Diese Ergebnisse zur Kurzzeit-Mortalität nach 30 Tagen sind mit den Daten aus unserer Studie zur Risikostratifizierung vergleichbar.

Eine weitere Studie untersuchte 308 Patienten im Alter von 80 – 89 Jahren, in der gezeigt werden konnte, dass der SYNTAX-Score in der multivariablen Analyse kein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität nach einem Jahr war. [46] In Zusammenschau mit unseren Ergebnissen kann vermutet werden, dass der prognostische Wert des SYNTAX-Scores mit zunehmendem Alter in Hinblick auf die längerfristige Mortalität abnimmt.

5.4 Weitere Prädiktoren der Mortalität

Als unabhängige Prädiktoren der Mortalität wurden in unserer Studie Komorbiditäten wie chronische Niereninsuffizienz, maligne Erkrankung und reduzierte LVEF in beiden Patientengruppen gefunden. Dies ist im Einklang mit anderen Studien zu diesem Thema. [6, 59, 63]

Bei den älteren Patienten waren nach zwei Jahren auch der BMI und Diabetes mellitus unabhängige Prädiktoren der Mortalität. Der BMI war im Vergleich zu den jüngeren Patienten signifikant niedriger. Dies lässt vermuten, dass bei den älteren Patienten ein

niedriger BMI und damit der physische Zustand einen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko haben.

Es konnte gezeigt werden, dass Schwäche („frailty“) bei älteren Patienten mit einer signifikant höheren 3-Jahres-Mortalität nach PCI assoziiert ist. [64] Zu den Kriterien von „frailty“ zählen ungewollter Gewichtsverlust, subjektiv empfundene Erschöpfung, wenig körperliche Aktivität, langsame Gehgeschwindigkeit sowie körperliche Schwäche (gemessen anhand der Greifkraft). Es wurde als klinisches Syndrom definiert, wenn drei oder mehr der Faktoren zutrafen. [65] Es ist zu diskutieren, inwiefern bei älteren Patienten auch das „physiologische Alter“ und nicht nur das „chronologische Alter“ Teil der Risikostratifizierung sein sollte. Bisher sind diese Kriterien kein Bestandteil von gängigen Risikoscores bei älteren Patienten.

5.5 Risikoscores mit Beurteilung von Komorbiditäten

5.5.1 SYNTAX-Score II

Der SYNTAX-Score II kombiniert klinische Aspekte mit anatomischen Gegebenheiten. Er wurde aus den Daten der SYNTAX-Studie entwickelt und extern über das DELTA-Register [66] validiert. Es wurden acht Variablen in den Score aufgenommen, welche in der SYNTAX-Studie eine große Assoziation zur langfristigen Mortalität aufwiesen. Diese waren neben dem anatomischen SYNTAX-Score das Alter, die Kreatinin-Clearance, LVEF, Vorhandensein einer Hauptstammstenose, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), weibliches Geschlecht und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). [67-69]

Es gibt wenig Studien, die den prädiktiven Wert des SYNTAX-Scores II bei älteren Patienten untersucht haben. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zum anatomischen SYNTAX-Score der SYNTAX-Score II in der multivariablen Analyse ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität nach einem Jahr bei Patienten ≥ 80 Jahre nach PCI war. [46]

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass bei älteren Patienten durch die Kombination von anatomischen und klinischen Aspekten in Risikoscores das Mortalitätsrisiko besser abgeschätzt werden kann. Allerdings wird der SYNTAX-Score II in den aktuellen Leitlinien zur Revaskularisation (ESC 2018) aufgrund bisher nicht ausreichender Validierungsstudien nicht empfohlen. [11]

5.6 Weitere Risikoscores

Es existieren unterschiedliche Modelle zur Risikostratifizierung, die zur Entscheidungsfindung der geeigneten Revaskularisation herangezogen werden. Die folgenden Modelle beziehen sich auf die Risikostratifizierung nach PCI.

5.6.1 NCDR CathPCI Modell

Das National Cardiovascular Database Registry (NCDR) Modell wurde für das kurzfristige Mortalitätsrisiko für Patienten nach PCI entwickelt. Es wurden die Daten von 100.253 Interventionen des Registers vom Jahr 1998 bis 2000 untersucht und es zeigte sich eine Gesamtmortalität während des Krankenhausaufenthaltes von 1,4%. Das Modell besteht aus 21 Risikofaktoren, die mit der Mortalität assoziiert waren, darunter kardiogener Schock, höheres Alter, Notfall-PCI, präprozedurale intraaortale Ballonpumpen-Insertion, verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Präsentation mit akutem Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und chronische Lungenerkrankung. Unter den Läsionscharakteristika waren vor allem die Hauptstammstenose und die Stenose der proximalen LAD relevant für die Mortalität. [70]

Der NCDR Catheterization Percutaneous Intervention (CathPCI) Score stellt einen vereinfachten Score dar aus den acht Variablen, die am stärksten mit der Mortalität assoziiert waren. Diese waren das Alter, Herzinsuffizienz, pAVK, chronische Lungenerkrankung, GFR, NYHA IV und die Indikation zur PCI bei STEMI und nicht STEMI. Beide Scores zeigten einen guten prädiktiven Wert für das periprozedurale Risiko bei PCI. [71]

5.6.2 ASCERT Score

Die American College of Cardiology Foundation (ACCF)-Society of Thoracic Surgeons (STS) Collaboration on the Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies (ASCERT) Studie verglich die langfristigen Überlebensraten nach Bypass und PCI bei Patienten ≥ 65 Jahre. [72] Dazu wurden die Daten des STS Registers für das Outcome nach Bypass [73] und die Daten des ACCF NCDR Registers für das Outcome nach PCI [74] verwendet, um Risikofaktoren für die Mortalität nach unterschiedlichen Zeiträumen zu finden. Es wurden zwei Modelle mit klinischen und anatomischen Risikofaktoren für die Prädiktion der langfristigen Mortalität nach Bypass und PCI entwickelt. [73, 74]

5.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Der SYNTAX-Score wird routinemäßig bei Patienten mit KHK zur Entscheidungsfindung der Revaskularisationsstrategie und als Prädiktor der langfristigen Mortalität empfohlen. Unsere Daten stellen den routinemäßigen Einsatz des SYNTAX-Scores zur Risikostratifizierung bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre mit KHK in Frage.

In unserer Studie zeigte sich in der Patientenkohorte ≥ 75 Jahre im Gegensatz zur Patientenkohorte < 75 Jahre eine Abnahme des prädiktiven Werts des SYNTAX-Scores nach 2 Jahren. Bei älteren Patienten war der SYNTAX-Score nach zwei Jahren kein unabhängiger Prädiktor der Mortalität mehr. Weiterhin konnte anhand der SYNTAX-Score Tertile das Mortalitätsrisiko nur nach einem Jahr signifikant unterschieden werden; dies war nach zwei Jahren nicht mehr möglich.

Eine Erklärung dafür könnte sein, dass das Ausmaß der KHK in Bezug auf den prädiktiven Wert des SYNTAX-Scores im langfristigen Verlauf bei älteren Patienten durch andere Faktoren wie Komorbiditäten übertroffen wird.

Bei älteren Patienten sind neben der Mortalität auch andere Faktoren relevant, wie insbesondere die Lebensqualität, Symptombefreiheit, körperlicher Zustand und eigenständiges Leben nach einer Intervention. Bei der Beurteilung des Therapieerfolgs sollte demnach nicht nur die Reduktion des Mortalitätsrisikos, sondern auch der Nutzen in Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit sowie Selbstständigkeit der älteren Patienten berücksichtigt werden. Bisher können gängige Risikoscores die Mortalität und Komplikationen nach einer Intervention gut einschätzen, sie können jedoch (noch) nicht individuell vorhersagen, welche Patienten einen Nutzen in Bezug auf die Lebensqualität erlangen werden.

Weitere Studien sind notwendig, um den prädiktiven Wert des SYNTAX-Scores bei älteren Patienten zu untersuchen. Das Ziel von zukünftigen Studien könnte sein, das Follow-Up und die Endpunkte bei der Untersuchung von Risikoscores bei älteren Patienten an die oben genannten Fragestellungen anzupassen, um die optimale Strategie zur Entscheidungsfindung und Risikostratifizierung dieser speziellen Patientenpopulation zu finden.

5.8 Limitationen der Arbeit

Durch die steigende Anzahl an älteren Patienten, die invasive Interventionen erhalten, kommt unserer Arbeit eine wichtige klinische Bedeutung zu. Da sich bisher nur wenige Studien mit diesem besonderen Patientenkollektiv befassen haben, gibt es wenig Daten, auf die man sich zur Entscheidungsfindung und Risikostratifizierung im klinischen Alltag beziehen kann.

Die Risikomodelle beziehen sich allerdings auf die Gesamtmortalität einer Patientengruppe und können daher für die Vorhersage des einzelnen, individuellen Patienten ungenau sein. [75]

Limitationen sind das retrospektive und monozentrische Studiendesign. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die eine PCI erhalten hatten, was zu einem Selektionsbias führen könnte, da Patienten, die nur medikamentös behandelt wurden oder keine PCI im Zuge der Koronarangiographie erhalten hatten, nicht berücksichtigt wurden. In Bezug auf die älteren Patienten könnte das bedeuten, dass die Patienten, die noch für eine PCI geeignet waren, in einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand waren als Patienten, die nur medikamentös behandelt wurden. Weiterhin unterliegt die Berechnung des SYNTAX-Scores möglicherweise einer inter- und intraobserver Variabilität, weshalb es zwei unabhängige Untersucher zur Berechnung des SYNTAX-Scores in unserer Studie gab.

6 Zusammenfassung

Durch die Veränderung der Bevölkerungszusammensetzung werden immer mehr Patienten in höherem Alter durch eine invasive Revaskularisation mittels PCI therapiert. Der SYNTAX-Score wird in aktuellen Leitlinien zur Entscheidungsfindung und Risikostratifizierung bei Patienten mit komplexer KHK empfohlen. Er wurde in vielen Studien mit großen Patientenzahlen untersucht, allerdings lag das mittlere Alter der Studienpopulation meist nicht über 65 Jahre. Mit unserer Arbeit haben wir erstmalig den Einfluss des Alters auf den prädiktiven Wert des SYNTAX-Scores bezüglich der 1- und 2-Jahres Mortalität untersucht.

Es wurden retrospektiv 1.331 Patienten in die Registerstudie aufgenommen, die im Zeitraum von Januar 2013 bis März 2014 eine PCI in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Campus Innenstadt und Campus Großhadern der LMU München erhalten hatten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt (Patienten ≥ 75 Jahre, $n = 463$ und Patienten < 75 Jahre, $n = 868$) und miteinander bezüglich des Outcomes nach PCI in Abhängigkeit des SYNTAX-Scores verglichen.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass eine signifikante Interaktion zwischen Alter und SYNTAX-Score vorlag. In der multivariablen Analyse war der SYNTAX-Score nach einem Jahr ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität in beiden Patientengruppen; nach zwei Jahren jedoch nur bei den Patienten < 75 Jahre. Anhand der SYNTAX-Score Tertile konnte eine Risikostratifizierung nach 1 Jahr in beiden Patientengruppen signifikant unterschieden werden; nach zwei Jahren war dies nur bei den Patienten < 75 Jahre möglich.

Zusammenfassend zeigte sich anhand unserer Daten, dass der prädiktive Wert des SYNTAX-Scores auf die langfristige Mortalität nach PCI mit zunehmendem Alter abnimmt.

Es sind weitere Studien notwendig, um ein Risikomodell für den klinischen Alltag zu erstellen, das den speziellen Herausforderungen bei älteren Patienten gerecht wird.

7 Abkürzungsverzeichnis

95% KI	95% Konfidenzintervall
ACC	American College of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina pectoris
ASCERT	American College of Cardiology Foundation (ACCF)-Society of Thoracic Surgeons (STS) Collaboration on the Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies
BMI	Body Mass Index
CathPCI	Catheterization Percutaneous Intervention
CCS	Chronisches koronares Syndrom
CK	Creatinkinase
CK-MB	Muscle-Brain type CK
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CTO	Chronic Total Occlusion
DES	Drug Eluting Stent
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartil Abstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left Anterior Descending Coronary Artery
LCX	Left Circumflex Coronary Artery
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Event
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MI	Myokardinfarkt
NCDR	National Cardiovascular Database Registry
NSTEMI	non ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI	Perkutane Intervention
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCA	Right Coronary Artery
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction
STS	Society of Thoracic Surgeons
SYNTAX	Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TIME	Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease
vs.	versus

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Morbidität der KHK nach Geschlecht und Altersgruppen in Deutschland 2017 [1]	1
Abbildung 2: Mortalität der KHK nach Geschlecht und Altersgruppen in Deutschland 2016 [1]	2
Abbildung 3: Zahl der stationären PCI nach Altersgruppen in Deutschland 2017 [1] 3	
Abbildung 4: Koronararteriensegmente nach der AHA-Klassifikation [48].....	13
Abbildung 5: Medina-Klassifikation von Bifurkationsstenosen [23]	16
Abbildung 6: Beispiel einer schweren Tortuosität der RCA.....	17
Abbildung 7: Beispiel einer schweren Kalzifikation im Bereich der RCA (A) vor Kontrastmittel-Injektion (B) nach Kontrastmittel-Injektion [51]	18
Abbildung 8: Histogramm des SYNTAX-Scores bei Patienten < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre	27
Abbildung 9: Darstellung der 2-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit der SYNTAX-Score Tertile (A) bei Patienten < 75 Jahre und (B) bei Patienten ≥ 75 Jahre	31

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter zur Berechnung des SYNTAX-Scores und Gewichtung [14] ..	14
Tabelle 2: Einteilung der stabilen AP nach der CCS-Klassifikation.....	24
Tabelle 3: Klinische und angiographische Charakteristika	29
Tabelle 4: Risikostratifizierung anhand der SYNTAX-Score Tertile für die Mortalität nach 1 Jahr	30
Tabelle 5: Risikostratifizierung anhand der SYNTAX-Score Tertile für die Mortalität nach 2 Jahren	32
Tabelle 6: Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität für Patienten < 75 Jahre	33
Tabelle 7: Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität für Patienten \geq 75 Jahre	34
Tabelle 8: Prädiktoren der 2-Jahres-Mortalität für Patienten < 75 Jahre	35
Tabelle 9: Prädiktoren der 2-Jahres-Mortalität für Patienten \geq 75 Jahre	35

10 Literaturverzeichnis

1. e.V., D.H., *Deutscher Herzbericht 2018*. 2018.
2. Institut, R.K., *Gesundheit in Deutschland*. 2015.
3. Bundesamt, S., *Ältere Menschen in Deutschland und der EU*. 2016.
4. Roffi, M., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 267-315.
5. Johnman, C., et al., *Percutaneous coronary intervention in the elderly: changes in case-mix and periprocedural outcomes in 31,758 patients treated between 2000 and 2007*. Circ Cardiovasc Interv, 2010. **3**(4): p. 341-5.
6. Batchelor, W.B., et al., *Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. National Cardiovascular Network Collaboration*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(3): p. 723-30.
7. Thomas, M.P., et al., *Outcome of contemporary percutaneous coronary intervention in the elderly and the very elderly: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium*. Clin Cardiol, 2011. **34**(9): p. 549-54.
8. Hassani, S.E., et al., *Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in octogenarians: characteristics, clinical presentation, and outcomes*. Catheter Cardiovasc Interv, 2006. **68**(1): p. 36-43.
9. Shanmugam, V.B., et al., *An overview of PCI in the very elderly*. J Geriatr Cardiol, 2015. **12**(2): p. 174-84.
10. *Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial*. Lancet, 2001. **358**(9286): p. 951-7.
11. Neumann, F.J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. Eur Heart J, 2019. **40**(2): p. 87-165.
12. Kastrati, A., et al., *Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement*. Circulation, 1999. **100**(12): p. 1285-90.
13. Goto, K., et al., *Prognostic value of angiographic lesion complexity in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial)*. Am J Cardiol, 2014. **114**(11): p. 1638-45.
14. Wilensky, R.L., et al., *Relation of percutaneous coronary intervention of complex lesions to clinical outcomes (from the NHLBI Dynamic Registry)*. Am J Cardiol, 2002. **90**(3): p. 216-21.
15. Ryan, T.J., et al., *Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)*. Circulation, 1988. **78**(2): p. 486-502.
16. Sianos, G., et al., *The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease*. EuroIntervention, 2005. **1**(2): p. 219-27.

17. Serruys, P.W., et al., *Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease*. N Engl J Med, 2009. **360**(10): p. 961-72.
18. He, C., et al., *Effect of coronary dominance on 2-year outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome*. Catheter Cardiovasc Interv, 2017. **89**(S1): p. 549-554.
19. Patel, V.G., et al., *Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies*. JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(2): p. 128-36.
20. Isaaq, K., et al., *Restenosis after percutaneous coronary intervention for coronary chronic total occlusion. The central role of an optimized immediate post-procedural angiographic result*. Int J Cardiol, 2016. **224**: p. 343-347.
21. Kato, M., et al., *Comparison of five-year outcome of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions versus for non-chronic total occlusion (from the j-Cypher registry)*. Am J Cardiol, 2012. **110**(9): p. 1282-9.
22. Buchanan, K.D., et al., *In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents Compared With a Matched Group of Patients With De Novo Coronary Artery Stenosis*. Am J Cardiol, 2018. **121**(12): p. 1512-1518.
23. Ielasi, A., et al., *Long-term clinical outcomes following drug-eluting stent implantation for unprotected distal trifurcation left main disease: the Milan-New Tokyo (MITO) registry*. Catheter Cardiovasc Interv, 2014. **83**(4): p. 530-8.
24. Chen, S.L., et al., *Prediction of clinical outcomes in patients with unprotected left main trifurcation lesions treated by drug-eluting stents: importance of 2-stent technique and SYNTAX score*. J Interv Cardiol, 2010. **23**(4): p. 352-7.
25. Latib, A. and A. Colombo, *Bifurcation disease: what do we know, what should we do?* JACC Cardiovasc Interv, 2008. **1**(3): p. 218-26.
26. Palmerini, T., et al., *Ostial and midshaft lesions vs. bifurcation lesions in 1111 patients with unprotected left main coronary artery stenosis treated with drug-eluting stents: results of the survey from the Italian Society of Invasive Cardiology*. Eur Heart J, 2009. **30**(17): p. 2087-94.
27. Hsieh, I.C., et al., *Acute and long-term outcomes of drug-eluting stent implantations in aorto-ostial, left anterior descending artery-ostial, and nonostial lesions*. Catheter Cardiovasc Interv, 2013. **82**(5): p. 727-34.
28. Jaffe, R., et al., *Percutaneous treatment of aorto-ostial coronary lesions: Current challenges and future directions*. Int J Cardiol, 2015. **186**: p. 61-6.
29. Hiratzka, L.F., et al., *2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(14): p. e27-e129.
30. Karacsonyi, J., et al., *The Impact of Proximal Vessel Tortuosity on the Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: Insights From a Contemporary Multicenter Registry*. J Invasive Cardiol, 2017. **29**(8): p. 264-270.

31. Kastrati, A., et al., *Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement*. Am J Cardiol, 1999. **83**(12): p. 1617-22.
32. Bourantas, C.V., et al., *Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials*. Heart, 2014. **100**(15): p. 1158-64.
33. Vecchio, S., et al., *Coronary thrombus in patients undergoing primary PCI for STEMI: Prognostic significance and management*. World J Cardiol, 2014. **6**(6): p. 381-92.
34. Sianos, G., et al., *Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(7): p. 573-83.
35. Di Sciascio, G., et al., *Early and long-term results of stenting of diffuse coronary artery disease*. Am J Cardiol, 2000. **86**(11): p. 1166-70.
36. Paszek, E., et al., *Percutaneous management of long and diffused coronary lesions using newer generation drug-eluting stents in routine clinical practice: long-term outcomes and complication predictors*. Pol Arch Intern Med, 2019. **129**(6): p. 392-398.
37. Valgimigli, M., et al., *Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention*. Am J Cardiol, 2007. **99**(8): p. 1072-81.
38. Palmerini, T., et al., *Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(24): p. 2389-97.
39. Girasis, C., et al., *SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a substudy of SIrolimus-eluting stent compared with pacliTAXel-eluting stent for coronary revascularization (SIRTAX) trial*. Eur Heart J, 2011. **32**(24): p. 3115-27.
40. Wykrzykowska, J.J., et al., *Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(4): p. 272-7.
41. Garg, S., et al., *The prognostic utility of the SYNTAX score on 1-year outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial*. JACC Cardiovasc Interv, 2011. **4**(4): p. 432-41.
42. Garg, S., et al., *Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials*. JACC Cardiovasc Interv, 2011. **4**(1): p. 66-75.
43. Scherff, F., et al., *The SYNTAX score predicts early mortality risk in the elderly with acute coronary syndrome having primary PCI*. J Invasive Cardiol, 2011. **23**(12): p. 505-10.

44. Faroux, L., et al., *Acute coronary syndromes in the very elderly: Short term prognostic performance of the SYNTAX score*. Int J Cardiol, 2017. **243**: p. 497-501.
45. Vassalli, G., et al., *Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in elderly patients presenting with acute coronary syndrome and referred for percutaneous coronary intervention*. Swiss Med Wkly, 2015. **145**: p. w14049.
46. Kurniawan, E., et al., *Predictive value of SYNTAX score II for clinical outcomes in octogenarian undergoing percutaneous coronary intervention*. J Geriatr Cardiol, 2016. **13**(9): p. 733-739.
47. SYNTAX Score definitions. 2016 11.09.2017]; Available from: <http://www.syntaxscore.com/index.php/tutorial/definitions>.
48. Austen, W.G., et al., *A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association*. Circulation, 1975. **51**(4 Suppl): p. 5-40.
49. Yadav, M., et al., *Prediction of coronary risk by SYNTAX and derived scores: synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(14): p. 1219-30.
50. SYNTAX Score Calculator. 16.12.2017]; Available from: <http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm>.
51. Medina, A., J. Suarez de Lezo, and M. Pan, *[A new classification of coronary bifurcation lesions]*. Rev Esp Cardiol, 2006. **59**(2): p. 183.
52. Madhavan, M.V., et al., *Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(17): p. 1703-14.
53. Herold, G., *Innere Medizin*. 2015.
54. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J, 2019.
55. Fox, K., et al., *Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2006. **27**(11): p. 1341-81.
56. Campeau, L., *Letter: Grading of angina pectoris*. Circulation, 1976. **54**(3): p. 522-3.
57. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2018. **39**(2): p. 119-177.
58. Braunwald, E., et al., *ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina)*. Circulation, 2002. **106**(14): p. 1893-900.
59. Bauer, T., et al., *Predictors of hospital mortality in the elderly undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes and stable angina*. Int J Cardiol, 2011. **151**(2): p. 164-9.
60. Rossi, M.L., et al., *"Do least harm" philosophy may suffice for percutaneous coronary intervention in octogenarians*. J Interv Cardiol, 2006. **19**(4): p. 313-8.
61. Garg, S., et al., *A patient-level pooled analysis assessing the impact of the SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and*

- cardiac surgery) score on 1-year clinical outcomes in 6,508 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011. **4**(6): p. 645-53.
62. Mohr, F.W., et al., *Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial*. *Lancet*, 2013. **381**(9867): p. 629-38.
 63. Doost Hosseiny, A., et al., *Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI*. *Open Heart*, 2016. **3**(1): p. e000405.
 64. Singh, M., et al., *Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011. **4**(5): p. 496-502.
 65. Fried, L.P., et al., *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. **56**(3): p. M146-56.
 66. Chieffo, A., et al., *Drug-eluting stent for left main coronary artery disease. The DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012. **5**(7): p. 718-27.
 67. Cavalcante, R., et al., *Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials*. *Eur Heart J*, 2017. **38**(25): p. 1969-1977.
 68. Campos, C.M., et al., *Validity of SYNTAX score II for risk stratification of percutaneous coronary interventions: A patient-level pooled analysis of 5,433 patients enrolled in contemporary coronary stent trials*. *Int J Cardiol*, 2015. **187**: p. 111-5.
 69. Sotomi, Y., et al., *Individual Long-Term Mortality Prediction Following Either Coronary Stenting or Bypass Surgery in Patients With Multivessel and/or Unprotected Left Main Disease: An External Validation of the SYNTAX Score II Model in the 1,480 Patients of the BEST and PRECOMBAT Randomized Controlled Trials*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016. **9**(15): p. 1564-72.
 70. Shaw, R.E., et al., *Development of a risk adjustment mortality model using the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) experience: 1998-2000*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(7): p. 1104-12.
 71. Peterson, E.D., et al., *Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(18): p. 1923-32.
 72. Weintraub, W.S., et al., *Comparative effectiveness of revascularization strategies*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(16): p. 1467-76.
 73. Shahian, D.M., et al., *Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study)*. *Circulation*, 2012. **125**(12): p. 1491-500.
 74. Weintraub, W.S., et al., *Prediction of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in older adults: results from the National Cardiovascular Data Registry*. *Circulation*, 2012. **125**(12): p. 1501-10.
 75. Metzler, B. and B. Winkler, *SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease?* *Thromb Haemost*, 2012. **108**(6): p. 1065-71.

Eigene Publikation

Madeleine Eickhoff, Stefanie Schüpke, Alexander Khandoga, Julia Fabian, Moritz Baquet, David Jochheim, David Grundmann, Manuela Thienel, Axel Bauer, Hans Theiss, Stefan Brunner, Jörg Hausleiter, Steffen Massberg, Julinda Mehilli: *Age-dependent impact of the SYNTAX-score on longer-term mortality after percutaneous coronary intervention in an all-comer population*. Journal of Geriatric Cardiology (2018) 15: 559–566.

11 Danksagung

In erster Linie danke ich meiner Doktormutter Prof. Dr. Julinda Mehilli für die Bereitstellung des Themas und die Aufnahme in die engagierte Forschungsgruppe.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Dr. Madeleine Orban, für die Einarbeitung in das Thema und die gute Zusammenarbeit bei der Datensammlung sowie Veröffentlichung. Ihre Hilfestellungen und konstruktiven Vorschläge haben wesentlich zu dieser Arbeit beigetragen.

Ich möchte mich beim gesamten Team, insbesondere auch bei Isabel Belghaouti und Martina Schulz, bedanken, die mir beim Ablauf und der Datenverwaltung stets eine große Hilfe waren.

Vielen Dank auch an Prof. Dr. Stefanie Schüpke für die fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner gesamten Familie für die bedingungslose Unterstützung und Motivation während der gesamten Zeit dieser Arbeit bedanken. Ein sehr großes Dankeschön an meinen Mann. Seine Geduld und sein Verständnis auch in schwierigen Phasen haben mich immer wieder aufgemuntert.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und damit die Verwirklichung meines Lebenstraums ermöglicht haben.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Julia Mai (geb. Fabian)
Geburtsdatum: 02.09.1993
Geburtsort: Wien

Ausbildung

2011 Matura mit Notendurchschnitt 1.0, BG 19 Gymnasiumstraße Wien
2011 Studienbeginn Humanmedizin, LMU München
02/2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung („Gut“)
04/2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung („Gut“)
05/2018 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung („Gut“)
09/2018 Erhalt der Approbation als Ärztin
03/2019 – 11/2019 Basisausbildung im Krankenhaus Hietzing Wien

Praktika und Famulaturen

1. Famulatur **Kardiologie und Pulmologie**, Klinikum Schwabing in München
2. Famulatur **Innere Medizin**, Barmherzige Brüder Wien
3. Famulatur **Augenheilkunde**, Barmherzige Brüder Wien
4. Famulatur **Allgemeinmedizin**, Praxisfamulatur in Wien
PJ 1. Tertial **Augenheilkunde**, Barmherzige Brüder Wien
PJ 2. Tertial **Kardiologie**, AKH Wien
PJ 3. Tertial **Chirurgie**, SMZ Ost Donauspital Wien

Promotion

07/2016 Beginn der Promotionsarbeit an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, LMU München
05/2017 Poster zum EuroPCR Kongress in Paris
09/2018 Veröffentlichung des Papers „Age-dependent impact of the SYNTAX-score on longer-term mortality after percutaneous coronary intervention in an all-comer population“ im Journal of Geriatric Cardiology



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Mai Julia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Altersabhängiger Einfluss des SYNTAX-Scores auf die langfristige Mortalität nach PCI

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wien, 18.01.2021

Ort, Datum

Julia Mai

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand